

エナンチオ選択的 [2,3]-Wittig 転位反応を鍵反応とする

リグナン類の合成研究

2014 年

北村 麻理愛

目次

略語表	
緒論	1
本論	9
第一章 アリールメチルエーテル類におけるエナンチオ選択的[2,3]-Wittig 転位反応の検討	9
第一節 不斉配位子非存在下における[2,3]-Wittig 転位反応の検討	14
第一項 アリールメチルエーテル類の合成	14
第二項 [2,3]-Wittig 転位反応の条件検討	15
第二節 エナンチオ選択的[2,3]-Wittig 転位反応の検討	20
第一項 エナンチオ選択的[2,3]-Wittig 転位反応の条件検討	20
第二項 置換基効果の検討	24
第二章 不斉誘起機構の考察	28
第一節 ベンジル位モノ重水素化アリールメチルエーテル基質の両鏡像異性体の合成	31
第二節 反応速度同位体効果に基づく不斉誘起機構の考察	36
第一項 高エナンチオ選択性を示した基質での検討	36
第二項 低エナンチオ選択性を示した基質での検討	38
第三章 Eupomatilone の不斉全合成	40
第一節 高度に酸素官能基化されたビアリールメチルエーテル基質の合成	43
第二節 Eupomatilone 合成中間体におけるエナンチオ選択的[2,3]-Wittig 転位反応の最適化	45
第三節 (+)-Eupomatilone 2, 5 および(-)-eupomatilone 1 の合成	49
結論	51
謝辞	52
実験の部	53
第一章第一節第一項の実験	54
第一章第一節第二項の実験	59
第一章第二節第一項の実験	67
第一章第二節第二項の実験	69

第二章第一節の実験	76
第二章第二節の実験	82
第三章第一節の実験	84
第三章第二節の実験	88
第三章第三節の実験	91
引用文献	95

略語表

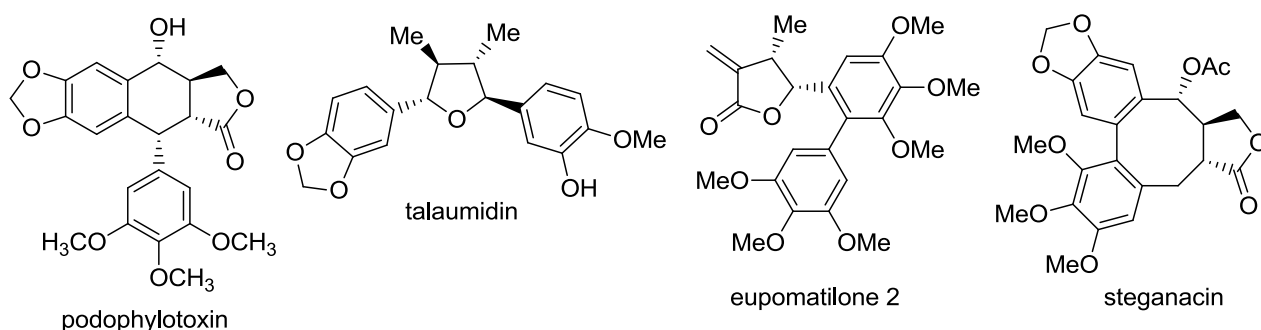
Ac	acetyl
Ar	aryl or argon
atm	atmosphere
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn	benzyl
box	bis(oxazoline)
<i>n</i> Bu	normal butyl
<i>s</i> Bu	secondary butyl
<i>t</i> Bu	tertiary butyl
c.	concentrated
cat.	catalyst or catalytic amount of
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
CFTA	α -cyano- α -fluoro- <i>p</i> -tolylacetic acid
d	day
DIBALH	diisobutylaluminum hydride
<i>ee</i>	enantiomeric excess
EI	electron ionization
equiv.	equivalent
Et	ethyl
FAB-MS	fast atom bombardment mass spectrometry
FT-IR	Fourier transfer infrared spectroscopy
h	hour
hexane	<i>n</i> -hexane
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation spectroscopy
HMPA	hexamethylphosphoramide
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrum

IR	infrared spectroscopy
lit.	literature
L-Selectride	lithium tri- <i>s</i> -butylborohydride
<i>m</i>	<i>meta</i>
Me	methyl
mp	melting point
MS	mass spectrum
MS 4Å	molecular sieves 4Å
MTPA	α -methoxy- α -trifluoromethylphenylacetic acid
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine <i>N</i> -oxide
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
NOESY	nuclear Overhauser enhancement and exchange spectroscopy
<i>o</i>	<i>ortho</i>
Ph	phenyl
<i>i</i> Pr	isopropyl
<i>p</i>	<i>para</i>
PTLC	preparative thin layer chromatography
R	alkyl
rt	room temperature
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
temp.	temperature
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidinyloxy
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropylsilyl
TLC	thin layer chromatography
TMEDA	tetramethylethylenediamine

TMS	tetramethylsilane
tol or tolyl	methylphenyl
TPAP	tetrapropylammonium perruthenate
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
TS	transition state

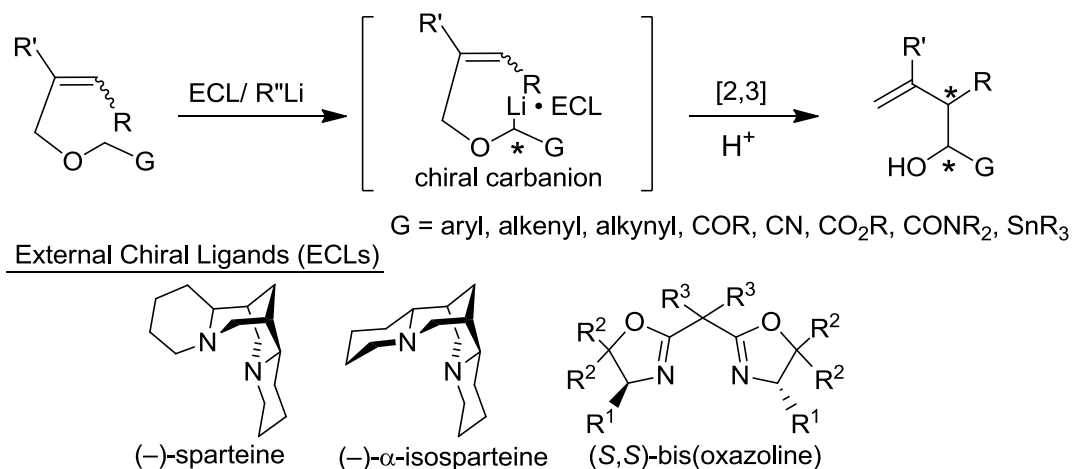
緒論

フェニルプロパノイドから生合成される植物の二次代謝産物リグナン類は、医薬品のリード化合物として古くより研究が進められ、ポドフィロトキシンなどの化合物が見いだされている。リグナン類は、通常 2 個のフェニルプロパンユニットの酸化的カップリング体として存在し、抗ウイルス活性、抗真菌活性、免疫抑制、抗喘息活性などの興味深い生理活性を持つものを含め、多数の類縁体が単離、構造決定されている (Scheme 1)¹⁾。また、リグナン類の骨格上には多くの場合不斉炭素が集中しているため、それらの立体化学を制御した合成法を確立することは今後の構造活性相関研究を進めていく上で極めて重要な課題である。



Scheme 1. Representative structures of lignans.

一方、 α -アリルオキシカルボアニオンの [2,3]-シグマトロピー転位反応である [2,3]-Wittig 転位反応は、基質アルケンの立体化学に応じて立体特異的に反応が進行するため、立体化学を制御した炭素-炭素結合形成反応として重要な反応である²⁾。本反応ではさらに、外部不斉配位子を用いたキラルなカルボアニオンの誘起により、アキラル基質から一挙に連続する 2 つの不斉炭素を構築することが可能である (Scheme 2)³⁾。



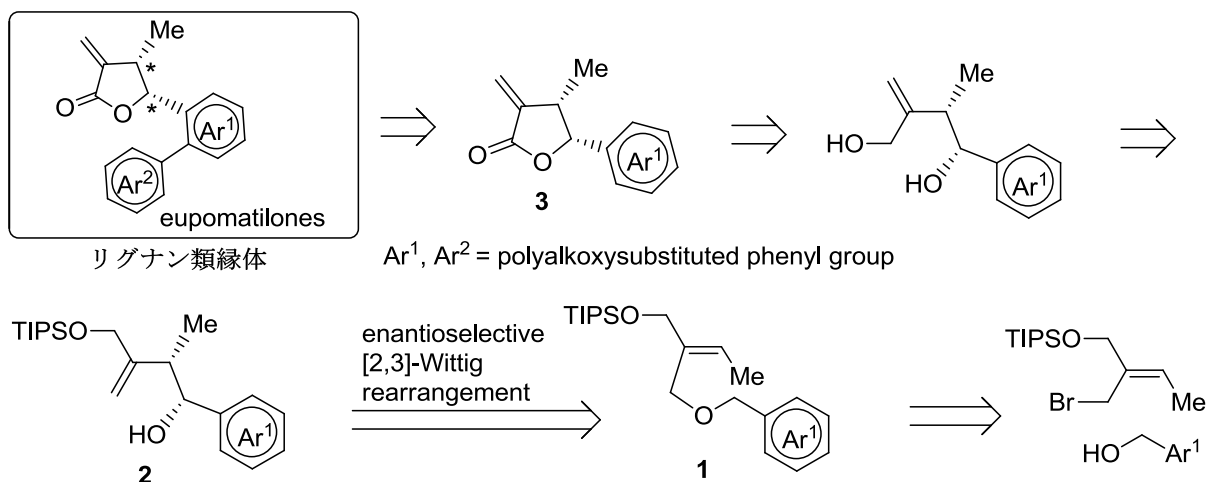
Scheme 2. Enantioselective [2,3]-Wittig rearrangement using external chiral ligand.

1994年にKangらは(-)-sparteineや(-)- α -isoparteineなどの不斉配位子を用いたエナンチオ選択的な[2,3]-Wittig転位反応を初めて報告し、プロパルギルエーテルから71% eeで対応するアルコールを得ている^{3a)}。その後Nakaiら^{3b)}が有用な不斉配位子としてキラリビスオキサゾリン配位子を見出している。しかし一方で基質一般性に乏しく、収率、エナンチオ選択性、ジアステレオ選択性、全てにおいて良好な結果を与えた例は少ない。さらに、比較的酸性度の低いプロトンを引き抜くために強塩基を使用しなければならないことが制限となり、エナンチオ選択的[2,3]-Wittig転位反応が天然物合成などへ応用された例はほとんど報告がなかった。

著者は、リグナン類の立体選択的な不斉合成を指向したエナンチオ選択的[2,3]-Wittig転位反応の研究を進める中で、非環状アリールメチルエーテル類において従来にない高いエナンチオ選択性を達成し、また、反応機構についての新たな知見を得た。さらに天然物合成へと応用した結果、従来よりも高い立体選択性でeupomatiloneの不斉合成に成功した。

アリールメチルエーテル類における不斉[2,3]-Wittig転位反応の検討 (第一章)⁴⁾

著者は、不斉炭素が集中するリグナン類縁体を、 γ -ラクトン **3** を足掛かりとして構築することを計画した (Scheme 3)。**3** は、アリールメチルエーテル **1** の[2,3]-Wittig転位反応、続く閉環反応により合成可能と考えた。また、**1** は対応するアリルブロミドとアリールメチルアルコールのWilliamsonエーテル合成により調製することを計画した。

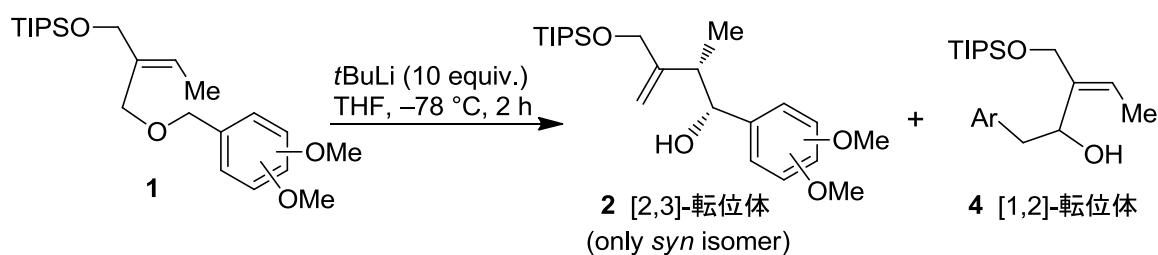


Scheme 3. Strategy of lignan synthesis.

まず、アリールメチルエーテル **1** は、Scheme 3 に示したアリルブロミドとアリールメチルアルコールを、THF 中 *t*BuOK で反応させることにより得られた (第一節第一項)。

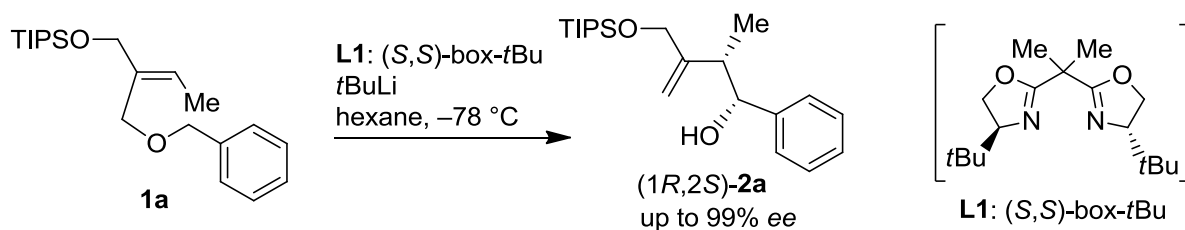
最初に基礎研究として、アリールメチルエーテル **1** の不斉配位子非存在下での[2,3]-Wittig 転位反応の条件検討を行った。その結果、**1** に THF 中で *t*BuLi を作用させると、目的通りベンジル位がリチオ化されて [2,3]-Wittig 転位反応が高ジアステレオ選択的に進行し、*syn* 体のホモアリールアルコール **2** が収率良く得られた (Scheme 4)。ただし、パラ位にメトキシ基が置換し、ベンジル位の酸性度が低下すると、アリル位のリチオ化が競合して[1,2]-転位体 **4** が副生するため、それらの基質では収率が低下することが分かった。

以上のように、アリールメチルエーテル類における [2,3]-Wittig 転位反応を検討したところ、高いジアステレオ選択性で[2,3]-転位体を得ることに成功した (第一節第二項)。



Scheme 4. Diastereoselective [2,3]-Wittig rearrangement of arylmethyl ethers.

そこで次に、不斉配位子存在下での検討を行った。溶媒効果や不斉配位子について検討を行ったところ、**1a** に非極性溶媒であるヘキサン中でキラルビスオキサゾリン配位子 **L1** [(*S,S*)-box-*t*Bu] 存在下 *t*BuLi を作用させると、非環状のアリールメチルエーテル類ではまだ達成されていなかった 99% *ee* という高いエナンチオ選択性で (1*R*,2*S*)-**2a** が得られた (Scheme 5)。さらに **1a** の反応において、不斉配位子を 0.1 当量まで減じて高いエナンチオ選択性を保ち[2,3]-転位体を得られることが判明した (第二節第一項)。

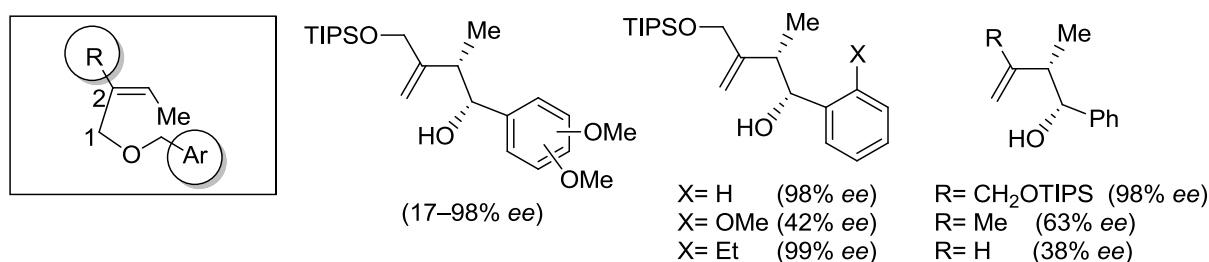


Scheme 5. Enantioselective [2,3]-Wittig rearrangement of benzyl ether.

続いて本反応の適用範囲について検討した (Scheme 6)。まず、アリール基における置換基効果について検討したところ、パラ位またはメタ位にメトキシ基が置換した基質では 85–98% *ee* と非常に高いエナンチオ選択性で [2,3]-転位体を得ることができた。これに対し、オルト位にメトキシ基が置換した基質では 17–42% *ee* とエナンチオ選択性が大きく低下した。そこで、オルト位にエチル基が置換した基質で検討を行ったところ、メトキシ基が置換した時とは対照的に 99% *ee* という非常に高いエナンチオ選択性を示し

た。この結果より、オルト位へのメトキシ基導入によるエナンチオ選択性の低下は、立体障害に起因するのではないことが明らかとなった。

非常に高いエナンチオ選択性で転位反応が進行した著者らの結果と、これまでの非環状アリールメチルエーテル類での転位反応の報告を比較すると、著者らの用いた基質は 2 位に嵩高い置換基 ($R = \text{CH}_2\text{OTIPS}$) を有している点が異なっており、高いエナンチオ選択性の一因になっているのではないかと考え 2 位の置換基効果について調査した (Scheme 6)。その結果、予想通り 2 位置換基の嵩を小さくしていくとエナンチオ選択性は低下し、無置換の基質では 38% *ee* とこれまでの報告例と同様の結果となった。これらより、本不斉転位反応では、基質の 2 位に嵩高い置換基を有するという構造上の特徴が、高エナンチオ選択的に反応が進行する重要な要素であることが明らかとなった。



Scheme 6. Comparison of substituent effects.

なお、転位体の絶対配置は、改良 Mosher 法および絶対配置既知の γ -ラクトン体への誘導により確認した。

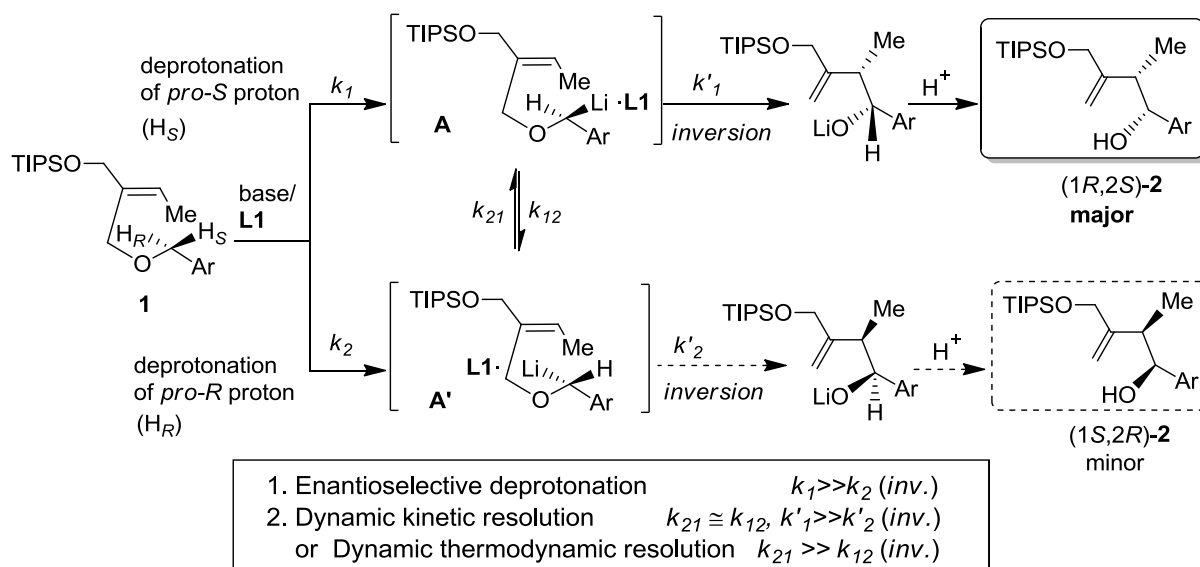
以上のように、エナンチオ選択的 [2,3]-Wittig 転位反応を検討したところ、非環状アリールメチルエーテル類において従来にない高いエナンチオ選択性を達成した。また、その適用範囲について明らかにした (第二節第二項)。

不斉誘起機構の考察 (第二章)⁵⁾

本エナンチオ選択的 [2,3]-Wittig 転位反応は、キラルカルボアニオンの生成が関与し、1) エナンチオ選択的な脱プロトン化による不斉誘起機構、あるいは、2) 非選択的脱プロトン化後の、動的速度論的分割あるいは動的熱力学的分割による不斉誘起機構により進行しているものと考えられる⁶⁾。

[2,3]-Wittig 転位反応は立体反転で進行することが知られているため⁷⁾、(*S,S*)-*box-t*Bu **L1** を用いて (*1R,2S*)-**2** が主生成物として得られる本不斉反応機構としては、まず一つに、*pro-S* プロトン (H_S) の選択的な脱プロトン化後、立体反転で [2,3]-転位反応が進行する機構が考えられる (Scheme 7)。また、非選択的な脱プロトン化後に不斉誘起される機構として、Scheme 7 に示す脱プロトン化後に生成するリチオ化体 **A** および **A'** が相互変換し、速度論的に **A** からの転位反応が優先した動的速度論的分割、および、**A** と **A'** 間

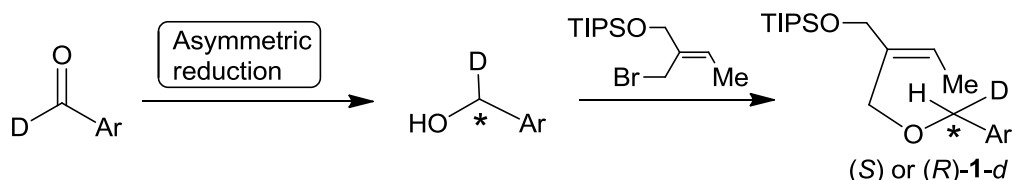
での平衡が熱力学的に **A** に偏るため、**A** からの転位反応が優先した動的熱力学的分割が考えられる。



Scheme 7. Possible mechanism of enantioselective [2,3]-Wittig rearrangement in the presence of **L1** giving (1*R*,2*S*)-**2** as a major product.

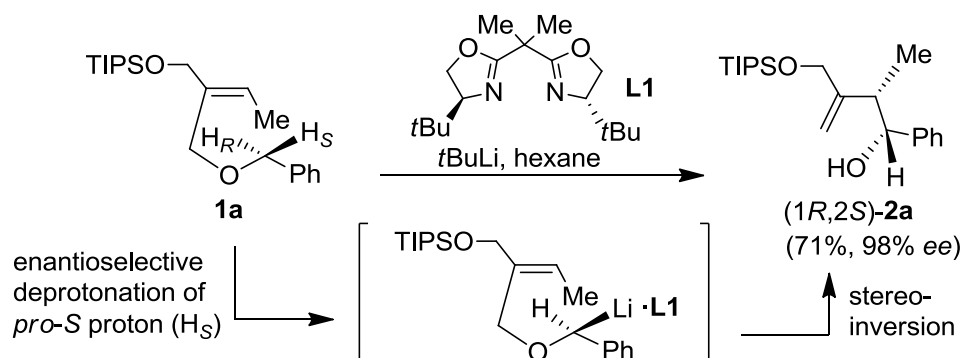
すでに、Nakai ら^{3b,c)} や Kimachi ら^{3e)} によって行われたベンジルエーテル類のエナンチオ選択的 [2,3]-Wittig 転位反応の機構は、基質のベンジル位をモノ重水素化したラセミ体を用いた反応速度同位体効果に基づく検証により、選択的な脱プロトン化であると報告されている。ただし、ラセミの重水素化基質を用いているため、どちらのプロトンの引き抜きが選択的に行われているかまでは明らかとされていない。また、これらはエナンチオ選択性が中程度の条件での検証となっている。著者は、第一章にてエナンチオ選択性の高かった基質 **1a** (Ar = Ph) のベンジル位をモノ重水素化した両鏡像異性体を用いることにより、詳細な不斉誘起機構が明らかになることを期待し検証を行った。

まず、基質へのキラルな重水素の導入は、重水素化アリールアルデヒドの不斉還元により約 90% *ee* で達成し、 α 位モノ重水素化アリールメチルエーテルの両鏡像異性体を得た (Scheme 8) (第一節)。



Scheme 8. Preparation of deuterated enantiomers of arylmethyl ethers.

合成したキラル重水素化基質を用いて検証を行った結果、**L1** [(*S,S*)-box-*t*Bu] 存在下では、*pro-S* プロトンがエナントチオ選択的にリチオ化され、その立体を高く保持したまま立体反転で転位が進行していることが明らかとなった (Scheme 9)。また、**L1** は、生じたキラルカルボアニオンが反応過程でラセミ化を防ぐ役割を果たしていることも示唆された (第二節第一項)。



Scheme 9. Proposed mechanism of asymmetric induction.

さらに、第一章においてエナントチオ選択性の低かったオルト位にメトキシ基を有する基質でも同様の検証を行った。その結果、2-メトキシフェニル体では、脱プロトン化の選択性の低下と、生成するキラルベンジルカルボアニオンの異性化によりエナントチオ選択性が低下することが明らかとなった (第二節第二項)。

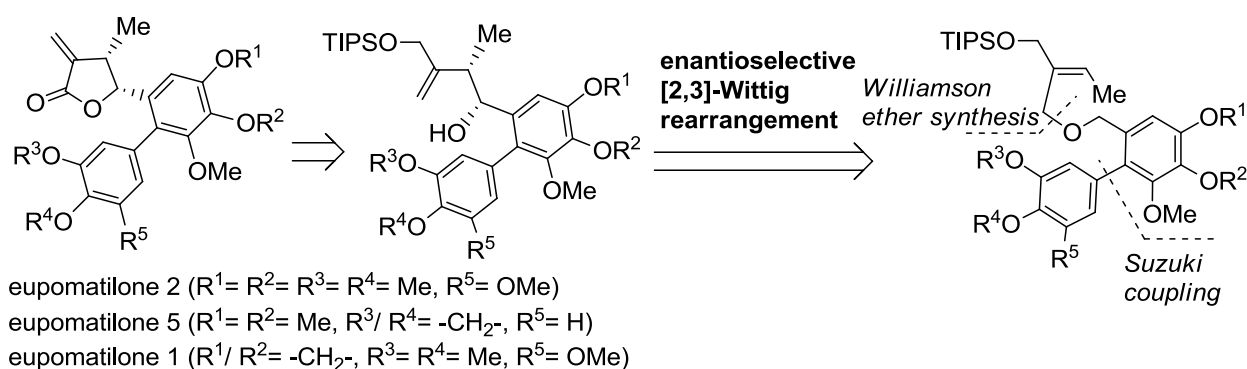
Eupomatilone の不斉全合成 (第三章) ⁸⁾

エナントチオ選択的[2,3]-Wittig 転位反応の応用例として、リグナン類縁体の一種、eupomatilone の合成を試みた。Eupomatilone はオーストラリア産の灌木 *Eupomatia bennettii* から 1991 年に Carroll と Taylor によって単離されたリグナン類縁体で、セコリグナンに属し、高度に酸素官能基化されたピアリール環を有した γ -ブチロラクトン構造をもっている⁹⁾。特に eupomatilone 1, 2, 5 に含まれる α -メチレン- γ -ブチロラクトン構造は、細胞内タンパク質のシステイン側鎖 (-CH₂SH) と Michael 反応を起こして免疫原性を示す付加体を形成し慢性光線性皮膚炎を発症することや、細胞シグナル過程への関与が示唆されている I κ B kinase (IKK) や nuclear factor- κ B (NF- κ B) を標的とすることが知られている¹⁰⁾。

これまでに α 位が飽和した置換基をもつ eupomatilone の合成はいくつか報告されているが、 α -メチレン- γ -ブチロラクトン構造を有する eupomatilone 1, 2, 5 合成の報告例は少ない¹¹⁾。特に不斉合成に関する報告は、Coleman らによるキラルなアリルボラン試薬を用いた例のみである。彼らは eupomatilone 2, 5 および 1 をそれぞれ 76, 74, 88% ee で得て

いるが、eupomatilone 1 に関してはジアステレオマー混合物として得ており、単離するには至っていない^{11a)}。

著者は、eupomatilone に特徴的な高度に酸素官能基化されたビアリール基を持つアリルエーテルに対し、エナンチオ選択的 [2,3]-Wittig 転位反応を適用できれば、生成するホモアリルアルコールからエキソオレフィンを含む γ -ラクトンへの変換が容易に行え、eupomatilone 1, 2, 5 の不斉合成が達成できると考えた (Scheme 10)。また、転位反応の基質となるアリルエーテルは、鈴木カップリングにより合成したビアリールメチルアルコールとアリルブロミドより調製することとした。

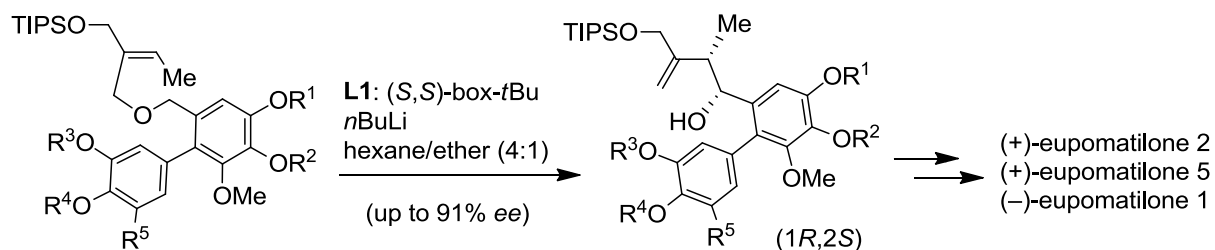


Scheme 10. Synthetic plan for eupomatilones 1, 2 and 5.

まず、転位反応の基質となるアリルエーテルは、Buchwald らの改良型鈴木カップリングにより合成したビアリールメチルアルコールとアリルブロミドから調製した (第一節)。

Eupomatilone 類の合成中間体を用いてエナンチオ選択的[2,3]-Wittig 転位反応を検討したところ、これら基質では、*t*BuLi よりも緩和な *n*BuLi を用いた条件で転位反応が進行し、さらに、共溶媒としてエーテルを加えることにより約 90% *ee* で連続する不斉炭素の構築に成功した (Scheme 11) (第二節)。

得られたアルコール体を 2 工程で γ -ラクトンへと誘導し、(+)-eupomatilone 2、5 および (-)-eupomatilone 1 の不斉全合成に成功した。本法は既知の合成法よりもジアステレオ選択性およびエナンチオ選択性いずれにおいても優れている (第三節)。



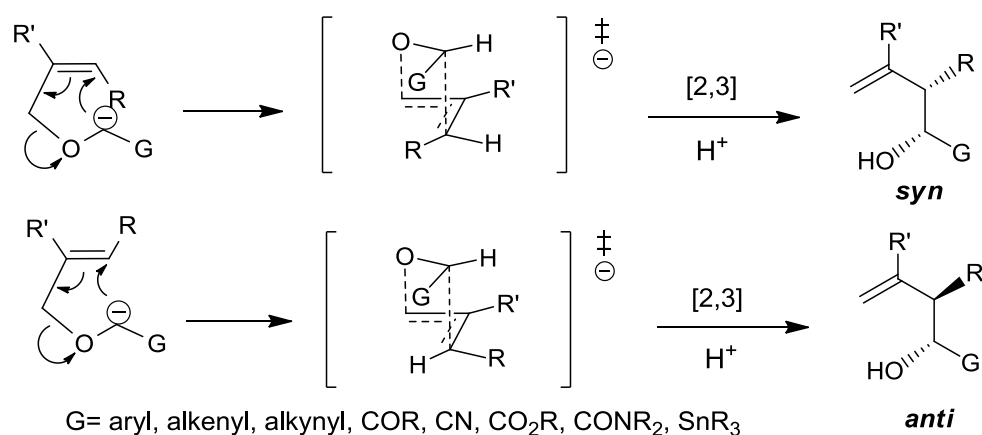
Scheme 11. Asymmetric synthesis of (+)-eupomatilones 2, 5 and (-)-eupomatilone 1.

以上のように、著者は非環状アリールメチルエーテル類のエナンチオ選択的 [2,3]-Wittig 転位反応において従来にない高いエナンチオ選択性で反応が進行する手法を見出し、光学活性なホモアリールアルコールを効率良く得ることに成功した。さらに、*eupomatilone* の不斉全合成を行い本反応の有用性を示した。以下、その詳細について述べる。

本論

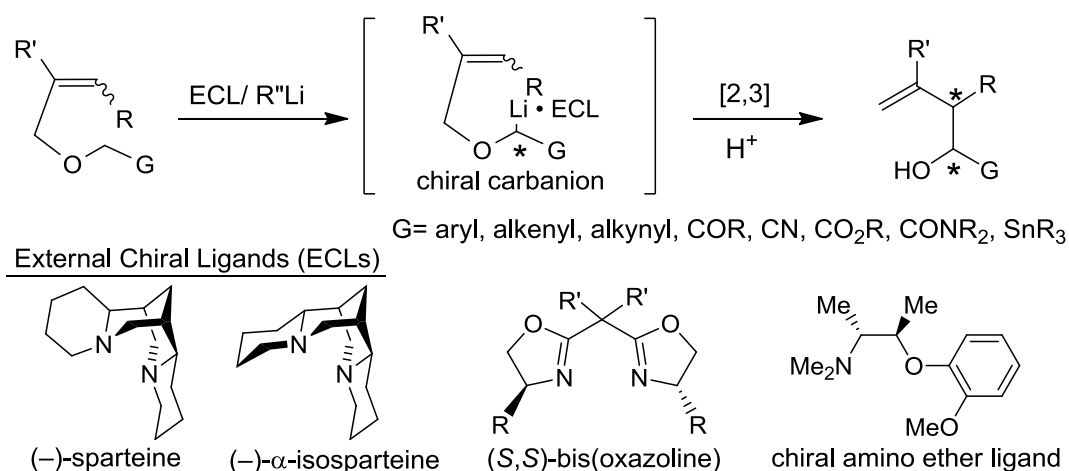
第一章 アリールメチルエーテル類における不斉 [2,3]-Wittig 転位反応の検討

[2,3]-Wittig 転位反応は、 α -アリルオキシカルボアニオンによる [2,3]-シグマトロピー転位反応である²⁾。反応は封筒形遷移状態を経て立体選択的に進行し、一般に、*Z*-体の基質からは *syn* 体のアルコールが、*E*-体からは *anti* 体が優先して得られる (Scheme 12)。このように基質のアルケン部分の立体化学に応じて立体特異的に反応が進行するため、立体化学を制御した炭素-炭素結合形成反応として重要な反応である。



Scheme 12. Concept of [2,3]-Wittig rearrangement.

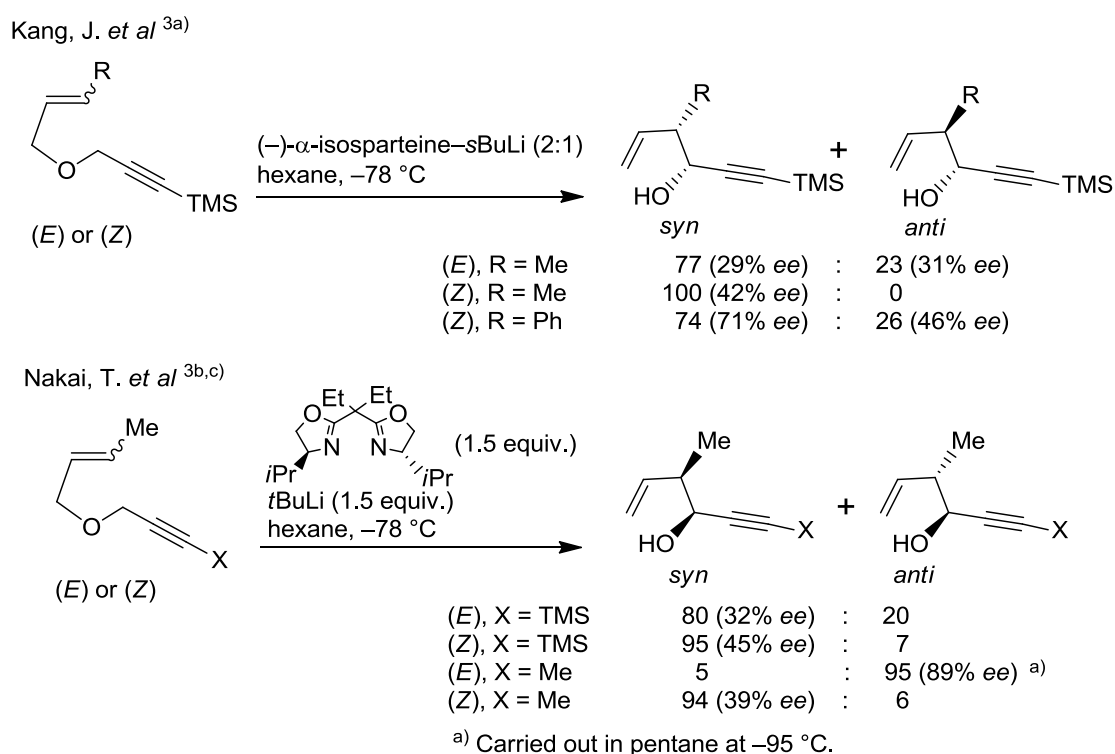
本反応ではさらに、外部不斉配位子を用いたキラルなカルボアニオンの誘起により、アキラルな基質から一挙に連続する 2 つの不斉炭素を構築することが可能である (Scheme 13)³⁾。



Scheme 13. Concept of enantioselective [2,3]-Wittig rearrangement using external chiral ligands.

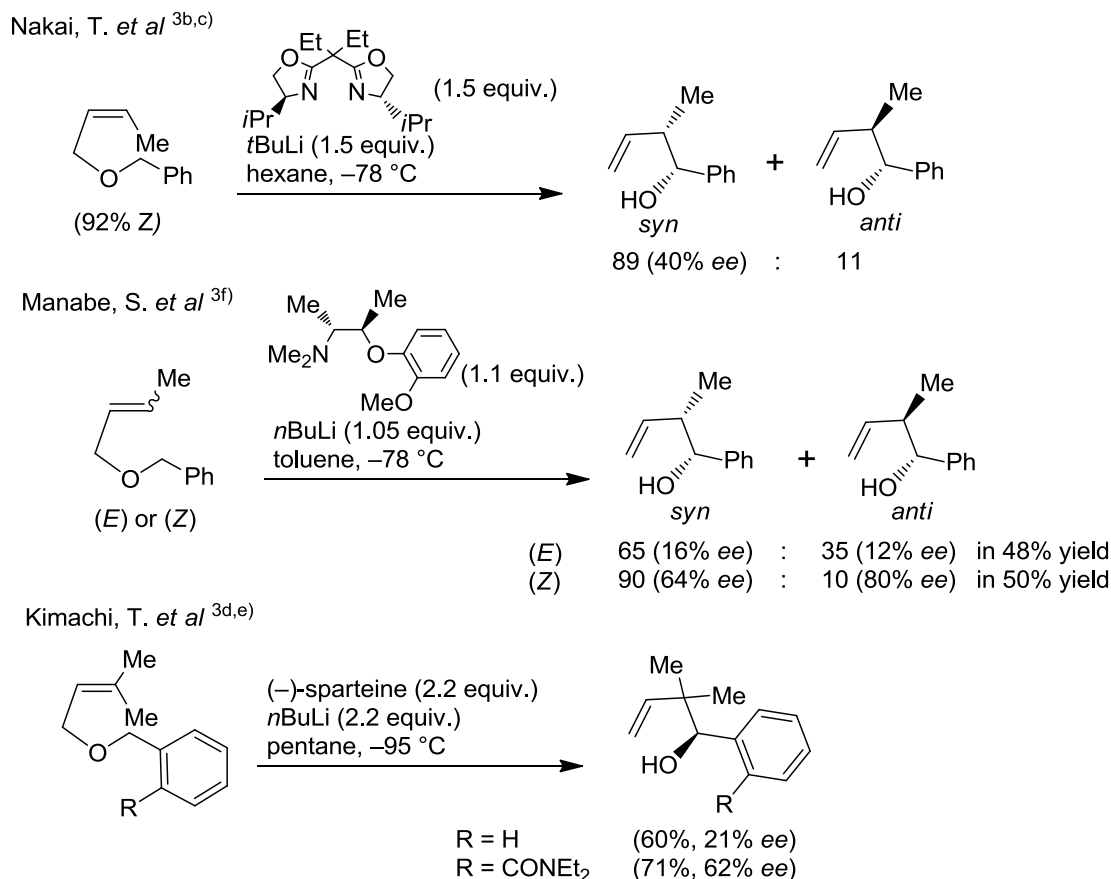
不斉配位子を用いたエナンチオ選択的 [2,3]-Wittig 転位反応は、1994 年に Kang らによって初めて報告された。すなわち、ヘキサン中 (-)- α -isosparteine 存在下でアルキルリチウムを作用させると、プロパルギルエーテルから 71% ee で対応するホモアリルアルコールが得られることが報告された (Scheme 14)^{3a)}。彼らは、(-)- α -isosparteine がアルキルリチウムのリチウム原子に配位し、不斉な環境で基質の水素を引き抜くことによりエナンチオ選択性が得られているのではないかと推定している。

その後、Nakai らが有用な不斉配位子としてキラルビスオキサゾリン配位子を見出し、プロパルギルエーテル基質を用いて最高 89% ee のエナンチオ選択性を得ている (Scheme 14)^{3b,c)}。また、基質アルケンの立体化学や、プロパルギル末端の置換基がエナンチオ選択性およびジアステレオ選択性に大きく影響することを明らかにしている。



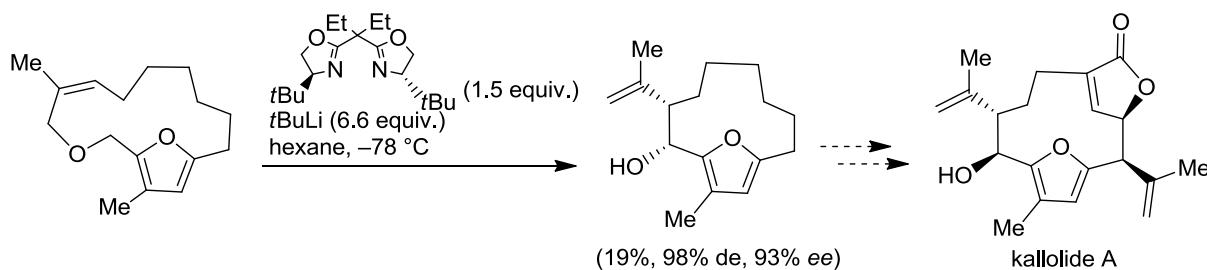
Scheme 14. Examples of enantioselective [2,3]-Wittig rearrangement of propargyl ethers.

一方、アリルベンジルエーテルを基質とすると、Nakai らのキラルビスオキサゾリン配位子を用いた条件ではエナンチオ選択性が 40% ee にとどまっている (Scheme 15)^{3b,c)}。Manabe らは、不斉配位子としてキラルアミノエーテルを用いて検討を行っており、(Z)-体のアリルベンジルエーテルから 64–80% ee のエナンチオ選択性で転位体を得ているが、収率は 50%にとどまっている (Scheme 15)^{3f)}。また、Kimachi らはアリールメチルエーテル基質のアリール基のオルト位に *N,N*-ジエチルカルバモイル基を導入することにより、(-)-sparteine を用いてエナンチオ選択性を 62% ee に向上させているが満足のものではない (Scheme 15)^{3d,e)}。このように様々な検討が行われているが、非環状のアリールメチルエーテルを基質とした場合のエナンチオ選択性は中程度にとどまっている。



Scheme 15. Examples of enantioselective [2,3]-Wittig rearrangement of acyclic aryl methyl ethers.

また、Honda らは、kallolide A の骨格を構築するため、環状フルフリルエーテルのエナンチオ選択的[2,3]-Wittig 転位反応を検討し、(*S,S*)-box を用いて 93% *ee* と高いエナンチオ選択性で[2,3]-転位体を得ているが、収率に課題を残した (Scheme 16)^{3h)}。



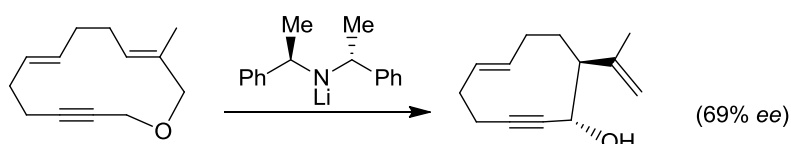
Scheme 16. Honda's report.^{3h)}

以上のように、不斉配位子を用いたエナンチオ選択的な[2,3]-Wittig 転位反応は有用な不斉炭素構築法として期待されるも、収率、エナンチオ選択性、ジアステレオ選択性、全てにおいて良好な結果を与えた例は少ない。さらに、比較的酸性度の低いプロトン

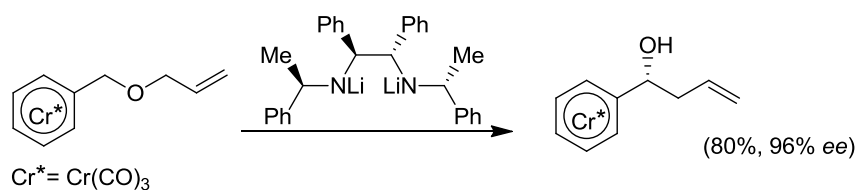
引き抜くために強塩基を使用しなければならないことが制限となり、エナンチオ選択的 [2,3]-Wittig 転位反応が天然物合成などへ応用された例はほとんどない。^{脚注 1)}

脚注 1) その他のエナンチオ選択的 [2,3]-Wittig 転位反応¹²⁾として、キラルなアミド塩基を用いる方法が 1988 年に Marshall ら^{12b)}によって報告されている。キラルアミド塩基は、酸性度の低いプロトンの引き抜きが困難であったが、Gibson ら^{12d)}は基質にクロムアレノトリカルボニル錯体を用いることにより、高いエナンチオ選択性および収率で転位体を得ることに成功している。また、Nakai ら^{12e,f)}は、キラルビススルホンアミドを配位子としたキラルボロンエノラートの [2,3]-Wittig 転位反応により、高いエナンチオ選択性で 4-epibrefeldin C の鍵中間体を合成している。

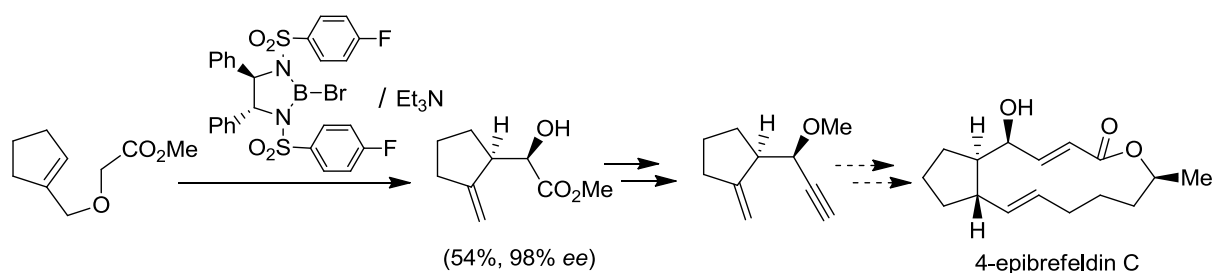
Marshall *et al.*^{12b)}



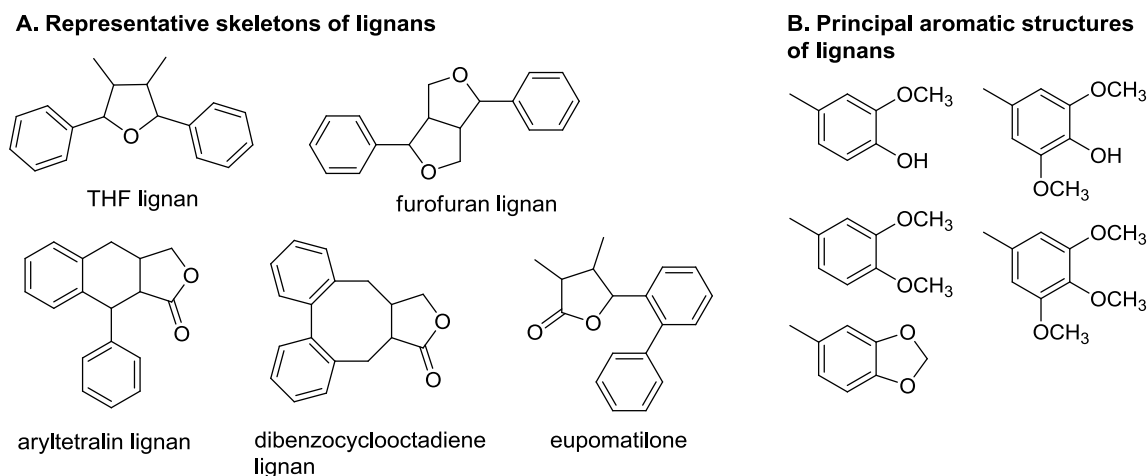
Gibson *et al.*^{12d)}



Nakai *et al.*^{12e,f)}

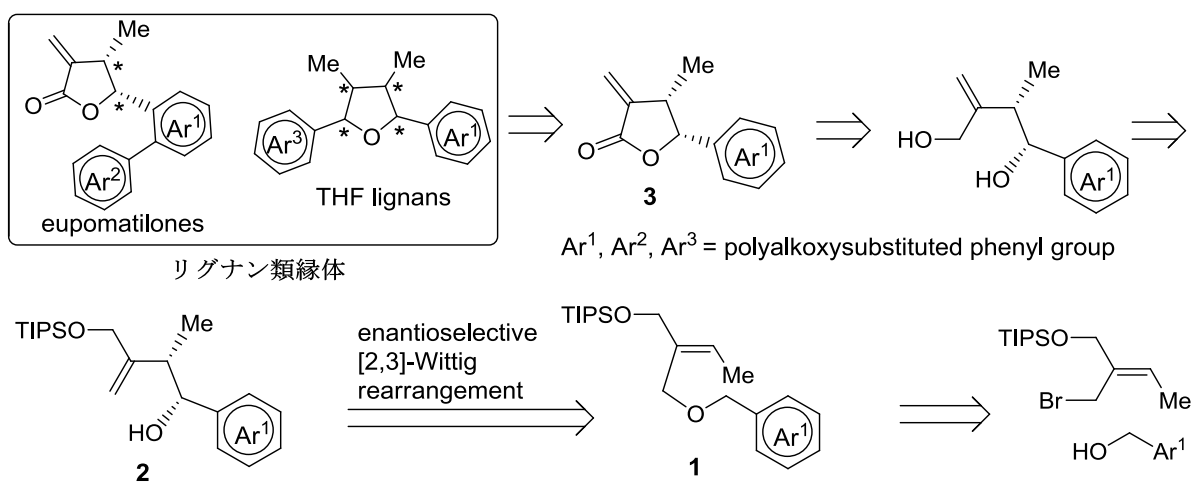


一方、フェニルプロパノイドから生合成される植物の二次代謝産物リグナン類はフェニルプロパノイドを基本単位とした酸化カップリング体で、多様な骨格が存在し、また、種々酸素官能基化された芳香環を有している (Scheme 17)¹⁾。リグナン類からは興味深い生物活性が見いだされ、医薬品のリード化合物として注目を集めていることから、それらの立体化学を制御した合成法を確立することは構造活性相関研究を進めていく上で極めて重要な課題である。



Scheme 17. Basic skeletons of lignans.

著者は、リグナン類の連続した不斉炭素をエナンチオ選択的な [2,3]-Wittig 転位反応を鍵反応とした合成ルートにより構築することを試み、不斉炭素が集中するテトラヒドロフラン環を有するリグナン類縁体を、 γ -ラクトン **3** を足掛かりとして構築することを計画した (Scheme 18)。**3** は、アリールメチルエーテル **1** の [2,3]-Wittig 転位反応、続く閉環反応により合成可能と考えた。また、基質となる **1** は、対応するアリルブロミドとアリールメチルアルコールの Williamson エーテル合成により調製することを計画した。

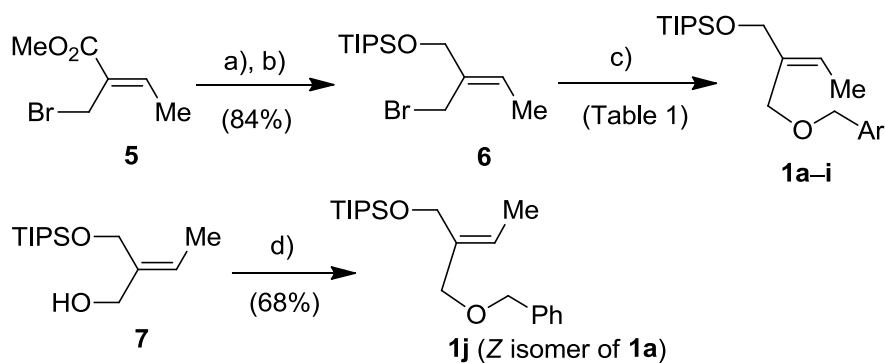


Scheme 18. Strategy of lignan synthesis.

第一節 不斉配位子非存在下における [2,3]-Wittig 転位反応の検討

第一項 アリールメチルエーテル類の合成

基礎研究としてアリールメチルエーテル **1** の [2,3]-Wittig 転位反応を検討するため、芳香環が種々酸素官能基化されたアリールメチルエーテル **1a-j** を次の方法で調製した (Scheme 19)。まず、文献既知の不飽和エステル **5**¹³⁾ を DIBALH にてアルコールへ還元後、トリイソプロピルシリル基で保護し、アリルブロミド **6** を 2 工程 84% の収率で得た。続いて、アリルブロミド **6** と各種ベンジルアルコールとの Williamson エーテル合成を検討したところ、THF 中 *t*BuOK を作用させることにより、目的のアリールメチルエーテル **1a-i** を得ることができた (Table 1)。また、**1a** の幾何異性体 **1j** は、文献既知のアリールアルコール **7**¹⁴⁾ のベンジル化により 68% の収率で得られた。



a) DIBALH, CH₂Cl₂, -20 °C. b) TIPSOTf, 2,6-lutidine, 0 °C to rt.
c) ArCH₂OH, *t*BuOK, THF, rt. d) NaH, BnBr, *n*Bu₄NI, hexane/THF, rt.

Scheme 19. Preparation of arylmethyl ethers.

Table 1. Synthesis of arylmethyl ethers **1a-i** from allyl bromide **6**.

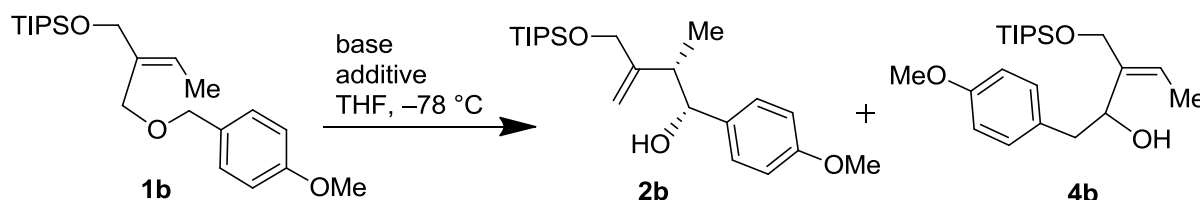
entry	Ar	arylmethyl ether	yield [%]
1	phenyl	1a	75
2	4-methoxyphenyl	1b	63
3	3-methoxyphenyl	1c	80
4	2-methoxyphenyl	1d	85
5	3,4-dimethoxyphenyl	1e	85
6	3,5-dimethoxyphenyl	1f	74
7	2,3-dimethoxyphenyl	1g	85
8	2,5-dimethoxyphenyl	1h	85
9	3,4,5-trimethoxyphenyl	1i	77

第二項 [2,3]-Wittig 転位反応の条件検討

前項で得られたアリールメチルエーテル **1a-j** の [2,3]-Wittig 転位反応に対する反応性を把握するため、不斉配位子非存在下での条件検討を行った。

基質としてはリグナン類合成を念頭に置き 4-メトキシフェニル体 **1b** を用いて初期検討を行った (Table 2)。まず、**1b** の THF 溶液に -78°C で *n*BuLi を作用させたが、反応は進行しなかった (entry 1)。また、溶液中での *n*BuLi の会合を防ぎ反応性を向上させる目的で TMEDA を添加したが、期待した効果は得られず原料が回収された (entry 2)。そこで塩基として大過剰の *s*BuLi (10 当量) を使用したところ、*syn* 体のホモアリルアルコール **2b** およびアリルアルコール **4b** がそれぞれ 47%、19% の収率で得られた (entry 3) ^{脚注 2)}。

Table 2. [2,3]-Wittig rearrangement of arylmethyl ether **1b**.

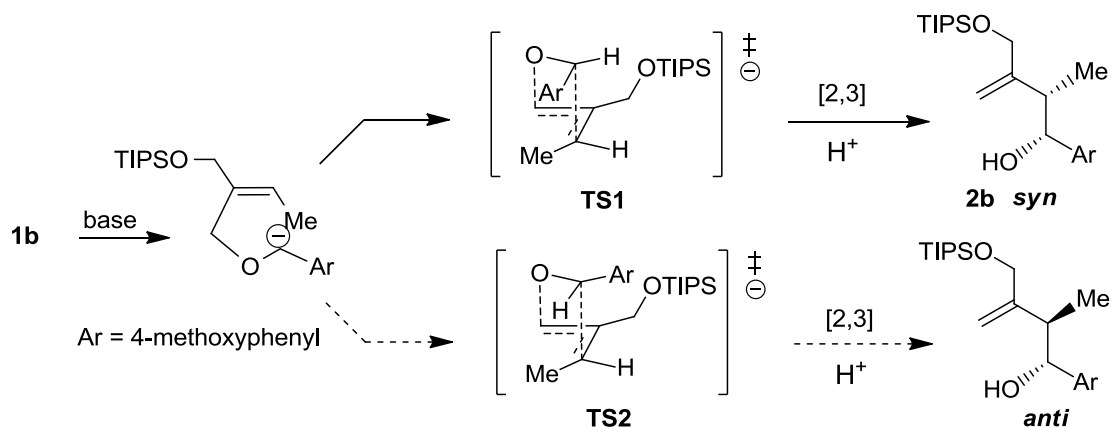


entry	base [equiv.]	additive [equiv.]	yield of 2b [%]	yield of 4b [%]
1	<i>n</i> BuLi (15)	–	0	–
2	<i>n</i> BuLi (10)	TMEDA (10)	0	–
3	<i>s</i> BuLi (10)	–	47	19
4	<i>t</i> BuLi (10)	–	44	17
5 ^{a)}	<i>t</i> BuLi (6)	–	40	24
6	<i>t</i> BuLi (10)	TMEDA (5.5)	40	23

a) The reaction temperature was raised up to -60°C .

脚注 2) 理論量のアルキルリチウムを作用させただけでは、反応は進行せず、過剰の塩基を必要とした。Scheme 16 の Honda らの例でも過剰の強塩基を使用しているが、彼らは重水で後処理した場合に、転位体のイソプロペニル部位のメチル水素の一部が重水素化されていたことを報告している ^{3b)}。著者らも重水で後処理を行ったところ、回収された原料のアリール環上のメトキシ基のオルト位水素の一部が重水素化されていることが判明した。このことから、リチウム塩基が他の酸素官能基部位に配位するために塩基を過剰に必要とするのではないかと考察している。

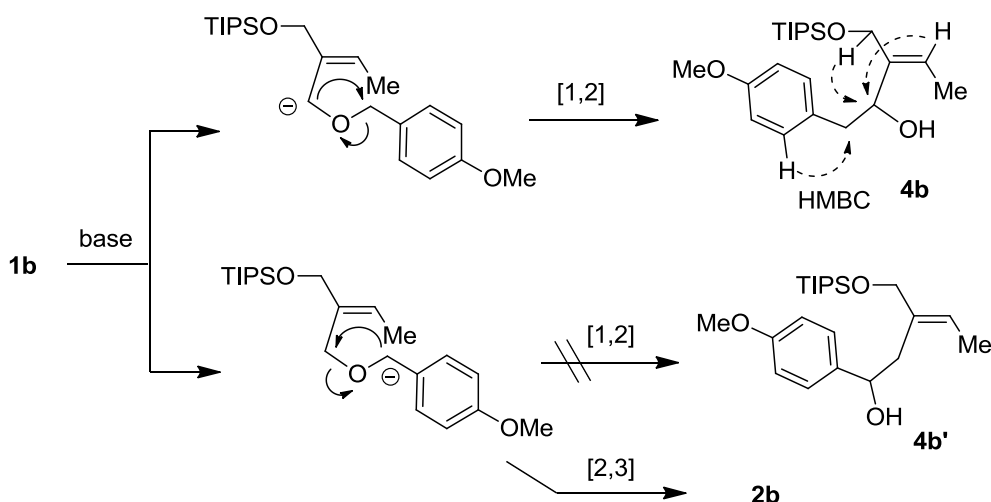
2b は期待通り **1b** のベンジル位がリチオ化されて得られた [2,3]-転位体で単一のジアステレオマーとして得られた。また、その相対配置は後述する方法により *syn* であることを確認した。[2,3]-Wittig 転位反応は封筒形遷移状態を経て協奏的に進行するため、Scheme 20 に示すようにアリール基が擬アキシアル位を占める **TS2** よりも擬エクアトリアル位を占める **TS1** を経由して反応が進行しジアステレオ選択的に *syn* 体の **2b** が得られたものと考えられる。



Scheme 20. Formation of **2b** from **1b**.

一方 **4b** は、**1b** のアリール位がリチオ化されて [1,2]-転位反応が進行することにより得られた副生物であることが明らかとなった。[1,2]-転位体としてはアリール位がリチオ化された結果生じる **4b** の他に、ベンジル位でのリチオ化の後、[2,3]-転位反応と競合して [1,2]-転位体 **4b'** が副生する可能性があるが、HMBC 相関による構造解析の結果、得られたのは **4b** であることを確認した (Scheme 21)。

反応条件として次に *t*BuLi (10 当量) を用いたところ、entry 3 と同様の収率で **2b** および **4b** が得られた (entry 4)。また、収率の向上を目的とし、反応温度の上昇や TMEDA の添加を試みたが、良好な結果は得られなかった (entries 5 and 6)。

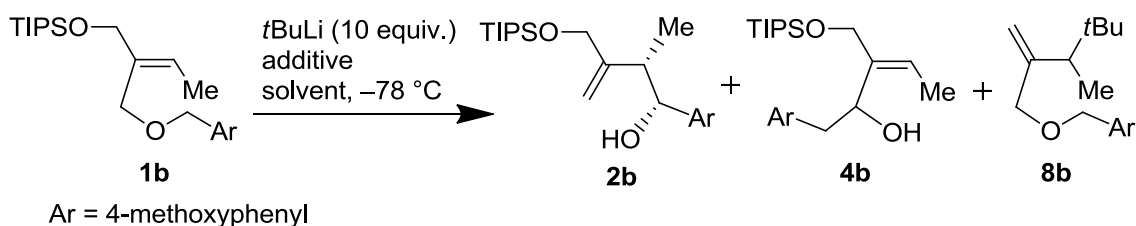


Scheme 21. Formation of **4b** and **2b** from **1b**.

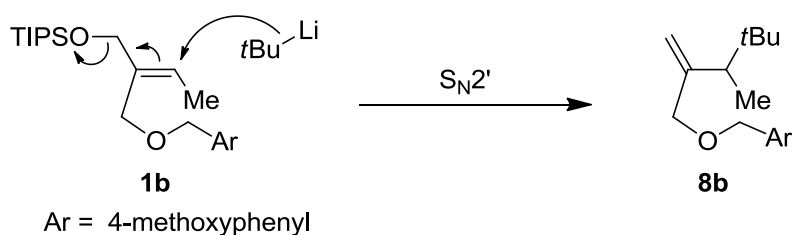
続いて溶媒効果について検討を行った (Table 3)。溶媒として THF を用いると脱プロトン化が進行し、[2,3]-転位体 **2b** および [1,2]-転位体 **4b** が得られたのに対し (entry 1)、非極性溶媒のトルエンやヘキサンを用いると転位反応は全く進行せず、**8b** が主生成物として得られた (entries 2 and 3)。しかし、ヘキサン中に TMEDA を加えて *t*BuLi を作用させると、**8b** の副生は抑制され、**2b** が 25%の収率で得られた (entry 4)。この非極性溶媒中での反応性の違いを次のように考察した。*t*BuLi はヘキサンなどの非極性溶媒中では 4 量体などに会合している事が知られているが¹⁵⁾、この会合状態では *t*BuLi は **1b** のベンジル位を脱プロトン化できず、代わりに Scheme 22 に示す S_N2'型の機構で **1b** に *t*-ブチル基が導入された **8b** が生成したと考えられる。一方で、entry 4 のようにルイス塩基性の配位子である TMEDA を加えると、ヘキサン中の *t*BuLi の会合が解かれ、さらにリチウム-炭素原子結合の分極が促進されてアニオン性が増大することにより、**1b** のベンジル位が脱プロトン化されて転位反応が進行し **2b** が得られたと考えられる。

以上の結果より、ヘキサン中で TMEDA の代わりに不斉配位子を用いて *t*BuLi を活性化すれば、高いエナンチオ選択性で転位体得られる可能性が示唆された。

Table 3. Solvent effect on [2,3]-Wittig rearrangement of arylmethyl ether **1b**.



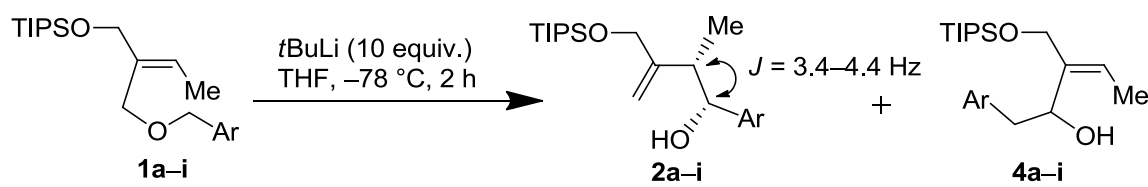
entry	solvent	additive [equiv.]	yield [%]		
			2b	4b	8b
1	THF	–	44	17	–
2	toluene	–	–	–	85
3	hexane	–	–	–	68
4	hexane	TMEDA (5.5)	25	12	3



Scheme 22. Formation of **8b** from **1b**.

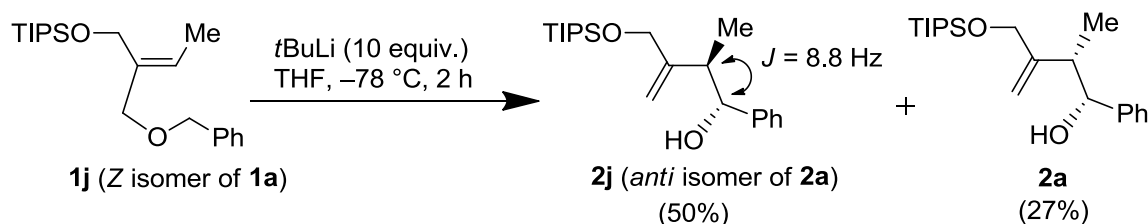
次に、アリールメチルエーテル **1a-i** に対し、THF 中 -78°C で *t*BuLi を 10 当量作用させ、アリール基の置換基効果について検討した (Table 4)。その結果、いずれにおいても [2,3]-Wittig 転位反応が進行し、*syn* 体のアルコール **2a-i** が単一のジアステレオマーとして得られた。特に、**1a**, **c-d**, **f-i** からは良好な収率で [2,3]-転位体 **2a**, **c-d**, **f-i** が得られた。しかし、4-メトキシ体 **1b** および、3,4-ジメトキシ体 **1e** においては、[1,2]-転位体 **4b** および **4e** が少量副生し、[2,3]-転位体の収率は中程度に留まった (entries 2 and 5)。これらの基質では 4 位メトキシ基からの電子の押し出しによりベンジル位の酸性度が低下するため、アリル位のリチオ化が競合して起こり [1,2]-転位体 **4** が副生したものと考えられる。

Table 4. [2,3]-Wittig rearrangement of arylmethyl ethers **1a-i**.



entry	substrate		product			
	1	Ar	2	yield [%]	4	yield [%]
1	1a	phenyl	2a	86	4a	–
2	1b	4-methoxyphenyl	2b	44	4b	17
3	1c	3-methoxyphenyl	2c	64	4c	–
4	1d	2-methoxyphenyl	2d	68	4d	–
5	1e	3,4-dimethoxyphenyl	2e	43	4e	6
6	1f	3,5-dimethoxyphenyl	2f	93	4f	–
7	1g	2,3-dimethoxyphenyl	2g	72	4g	–
8	1h	2,5-dimethoxyphenyl	2h	58	4h	–
9	1i	3,4,5-trimethoxyphenyl	2i	79	4i	–

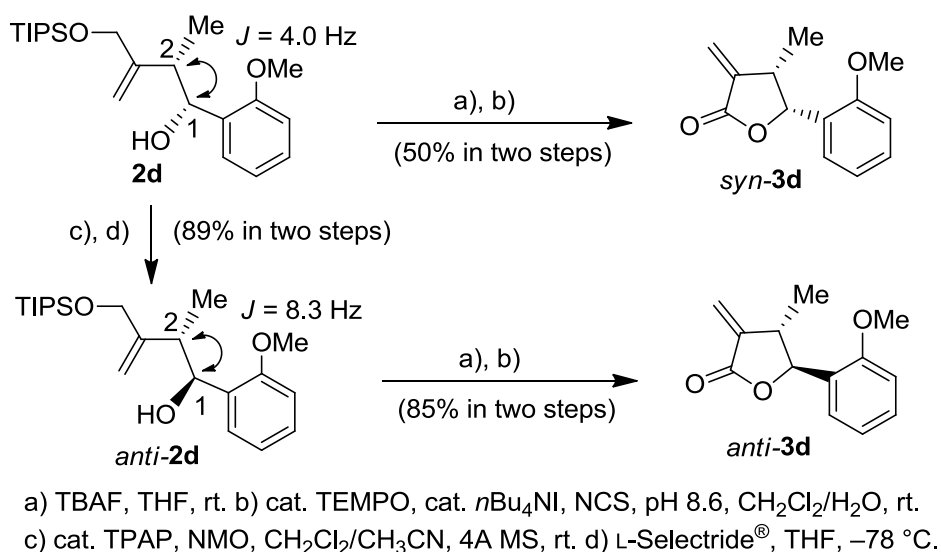
一方、**1a** の幾何異性体である **1j** を用いて検討を行うと、*anti* 体 **2j** および *syn* 体 **2a** がそれぞれ 50% および 27% の収率で得られ、**1a** 使用時と比較してジアステレオ選択性が低下することが分かった (Scheme 23)。なお、ジアステレオ選択性低下の機構については不明である。



Scheme 23. [2,3]-Wittig rearrangement of arylmethyl ether **1j** (Z isomer of **1a**).

ホモアリルアルコール **2** の相対配置を確認するため、**2d** (Ar = 2-methoxyphenyl) を既知の γ -ラクトンへと誘導した (Scheme 24)。 **2d** のシリル基を TBAF により除去後、TEMPO 酸化により第一級アルコールの選択的な酸化を経て不飽和 γ -ラクトンへと誘導したところ、文献既知の γ -ラクトン *syn-3d*¹⁶⁾ と ¹H および ¹³C NMR スペクトルが一致した。この結果より **2d** の相対配置は *syn* であると決定した。また、**2d** を TPAP/NMO 酸化によりケトンへと変換後、L-Selectride[®] で還元すると、*anti-2d* がジアステレオ選択的に得られた。前述の方法で *anti-2d* をラクトンへと誘導し、文献既知の *anti-3d*¹⁶⁾ と ¹H および ¹³C NMR スペクトルが一致することを確認した。

2d および *anti-2d* の 1 位と 2 位のメチンプロトンのカップリング定数を比較すると、*syn* 体の **2d** では 4.0 Hz と比較的小さい値を示すのに対し、*anti-2d* では 8.3 Hz と大きな値を示した。同様の実験事実も Nakai らによって報告されている¹⁷⁾。 **2a-i** のメチンプロトンのカップリング定数は 3.4–4.4 Hz と小さい値を示すことから、それらの相対配置は *syn* であると決定した。一方、**2j** のカップリング定数は 8.8 Hz と大きな値を示したことから *anti* 体と決定した。



Scheme 24. Conversion of **2d** into known lactones *syn* and *anti-3d*.

第二節 エナンチオ選択的 [2,3]-Wittig 転位反応の検討

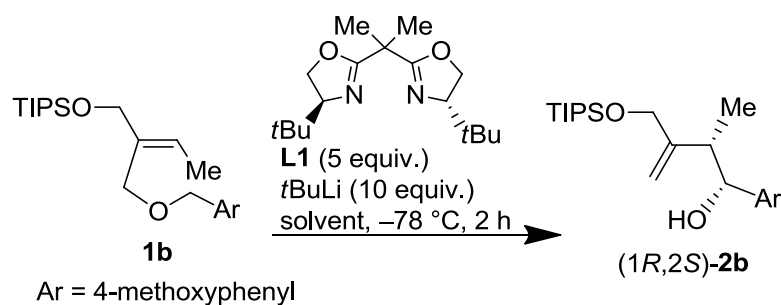
第一項 エナンチオ選択的 [2,3]-Wittig 転位反応の条件検討

不斉配位子存在下でのエナンチオ選択的 [2,3]-Wittig 転位反応の検討を行った。

まず、**1b** を基質とし、不斉配位子としてキラルビスオキサゾリン配位子 **L1** [(*S,S*)-box-*t*Bu] を用いて溶媒効果を検討した (Table 5)。THF 中、5 当量の **L1** 存在下 *t*BuLi を 10 当量作用させると、[2,3]-転位体が 35% の収率で得られたが、それらはラセミ体であった (entry 1)。しかし、非極性溶媒のトルエン中で **L1** 存在下 *t*BuLi を作用させると、(*1R,2S*)-**2b** が 96% *ee* という高いエナンチオ選択性で得られた (entry 2)。さらに、ヘキサン溶媒を用いると、(*1R,2S*)-**2b** が 98% *ee* と高いエナンチオ選択性で得られた (entry 3)。高いエナンチオ選択性が得られた entry 2, 3 では、第 1 章の Table 3 の結果から予測されたように、不斉配位子が配位し *t*BuLi が活性化されてからベンジル位のリチオ化に続く [2,3]-転位反応が進行したと思われる。すなわち、不斉配位子が *t*BuLi に配位することにより、非極性溶媒中で高い会合状態にある *t*BuLi の会合を解き、さらにリチウム—炭素原子結合の分極を促進しアニオン性が増大されてはじめて脱プロトン化が進行したと思われる。このことは、不斉配位子 (5 当量) に対して過剰の *t*BuLi (10 当量) が存在しているにも関わらずエナンチオ選択性が非常に高いことから裏付けられる。

このように、不斉配位子を用いたエナンチオ選択的 [2,3]-Wittig 転位反応において、これまで中程度のエナンチオ選択性しか報告がなかった非環状アリールメチルエーテル類を用いて、98% *ee* という非常に高いエナンチオ選択性で反応を進行させることに成功した。

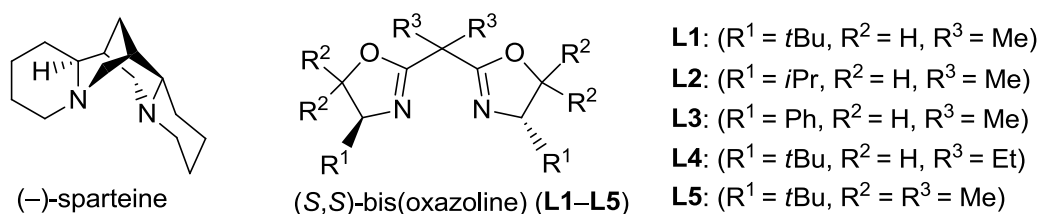
Table 5. Solvent effect on asymmetric [2,3]-Wittig rearrangement.



entry	solvent	yield of 2b [%]	<i>ee</i> [%] ^[a]
1	THF	35	0
2	toluene	34	96
3	hexane	34	98

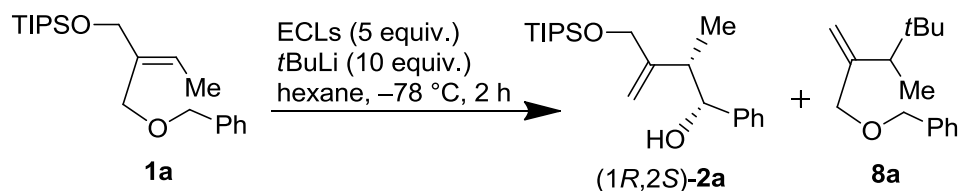
[a] Determined by chiral HPLC analysis.

次に、**1a** を基質とし、Scheme 25 に示す配位子を検討した (Table 6)。**1a** にヘキサン中 **L1** 存在下 *t*BuLi を作用させると、(1*R*,2*S*)-**2a** が 98% *ee* と高エナンチオ選択的かつ 71% と高収率で得られた (entry 2)。しかし、配位子を(-)-sparteine に変更すると転位反応は進行せず、 S_N2' 反応により *t*-ブチル基が置換した **8a** が副生する結果となった (entry 1)。続いて、キラルビスオキサゾリン配位子 **L2–L5** について検討した。 R^1 置換基をイソプロピル基とした **L2** では、**L1** と同等のエナンチオ選択性を示したが、転位体と共に不斉配位子の分解物が少量混在し分離できなかった (entry 3)。また、 R^1 置換基をフェニル基とした **L3** や、 R^2 をメチル基とした **L5** を用いると、**8a** が主生成物となり転位体は得られなかった (entries 4 and 6)。また、 R^3 置換基をエチル基とした **L4** を用いると 73% の収率で (1*R*,2*S*)-**2a** が得られるが、エナンチオ選択性は 46% *ee* に低下した (entry 5)。これらの結果より、**L1** を最適な不斉配位子として用いることとした。



Scheme 25. External chiral ligands (ECLs).

Table 6. Effect of ECLs on the enantioselective [2,3]-Wittig rearrangement.

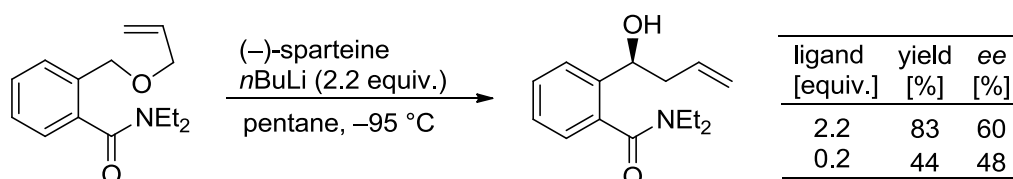


entry	ECLs	yield of 2a [%]	<i>ee</i> [%] ^[a]	yield of 8a [%]
1	(-)-sparteine	0	–	56
2	L1 : ($R^1 = tBu$, $R^2 = H$, $R^3 = Me$)	71	98	–
3	L2 : ($R^1 = iPr$, $R^2 = H$, $R^3 = Me$)	75 ^[b]	99	–
4	L3 : ($R^1 = Ph$, $R^2 = H$, $R^3 = Me$)	0	–	51
5	L4 : ($R^1 = tBu$, $R^2 = H$, $R^3 = Et$)	73	46	–
6	L5 : ($R^1 = tBu$, $R^2 = R^3 = Me$)	0	–	73

[a] Determined by chiral HPLC analysis. [b] Containing a small amount of by-product.

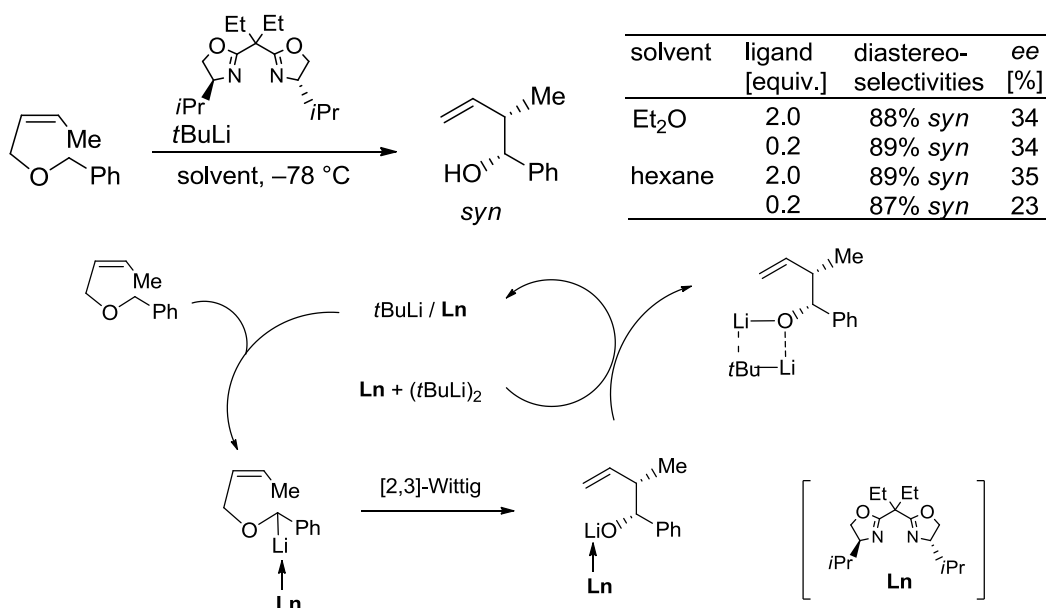
ベンジルエーテル **1a** の[2,3]-Wittig 転位反応において、不斉配位子 **L1** が 5 当量に対して *t*BuLi が 10 当量と過剰に存在しているにも関わらず、98% *ee* と高いエナンチオ選択性を得ている。このことから、不斉配位子が配位していないアルキルリチウムは[2,3]-Wittig 転位反応に関与していないことが示唆され、不斉配位子を触媒量に減量しても高いエナンチオ選択性を保って転位体が得られることが期待できる。

触媒量の不斉配位子を用いた[2,3]-Wittig 転位反応の検討については Kimachi らおよび Nakai らの報告例がある。Kimachi らは、(-)-sparteine を 2.2 当量用いて、60% *ee* で転位体を得ていた条件において、不斉配位子を 0.2 当量に減らしても 48% *ee* とある程度エナンチオ選択性が保たれたことを報告している (Scheme 26)^{3c)}。



Scheme 26. Kimachi's report.^{3c)}

Nakai らは、(*S,S*)-box 存在下アリルベンジルエーテルの[2,3]-Wittig 転位反応を検討した際、ジエチルエーテル中では不斉配位子を 0.2 当量に減量してもエナンチオ選択性は不斉配位子を 2 当量使用時と同じ 34% *ee* を示した。(Scheme 27)^{3c)}。さらに Nakai らは、[2,3]-Wittig 転位反応の不斉配位子触媒機構について次のように考察している。エーテル中で 2 分子会合した *t*BuLi は、それ自身では塩基として機能しないが、不斉配位子が *t*BuLi に配位した複合体となってはじめて塩基として作用するため、不斉配位子を減量してもエナンチオ選択性が保たれているのではないかと考察している。



Scheme 27. Nakai's report.^{3c)}

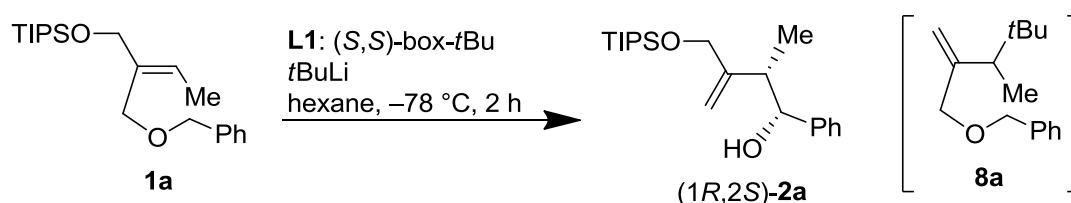
また、触媒量ではないが、Honda らは Scheme 16 に示したように環状フルフリルエーテルの[2,3]-Wittig 転位反応において、(S,S)-box が 1.5 当量に対し *t*BuLi を 6.6 当量と、塩基を大過剰に用いた条件で 93% *ee* という高いエナンチオ選択性で[2,3]-転位体を得ている^{3b)}。ただし収率は 19%にとどまっている。

このように不斉配位子と複合体を形成しない過剰分の塩基は脱プロトン化に関与せず、エナンチオ選択性の低下をもたらさないことが示唆されるも、実際に触媒量の不斉配位子下[2,3]-Wittig 転位反応を行い、高いエナンチオ選択性が得られた例はなかった。

そこで著者は、高いエナンチオ選択性を示したベンジルエーテル **1a** の[2,3]-Wittig 転位反応において **L1** [(S,S)-box-*t*Bu] の減量を検討した (Table 7)。まず、**L1** を 1 当量に減量したところ、5 当量使用時と変わらず 98% *ee* と高いエナンチオ選択性で (1*R*,2*S*)-**2a** が 71%の収率で得られた (entry 2)。さらに **L1** を触媒量に減量すると、収率の低下がみられたが、不斉配位子 0.1–0.5 当量においても 96–99% *ee* と高いエナンチオ選択性を示すことが明らかとなった (entries 3–6)。また、**L1** を 0.1 当量に減量した際、S_N2' 生成物 **8a** が 25%得られていたため、用いる *t*BuLi を減量したところ、**8a** の副生が抑制され、(1*R*,2*S*)-**2a** の収率は 23%から 40%まで向上した (entries 5 and 6)。また、**L1** 非存在下で *t*BuLi を作用させると **2a** は得られず、**8a** が 42%の収率で生成し、**1a** が 42%の収率で回収された (entry 7)。このように、ヘキサン中 **1a** に **L1** 非存在下で *t*BuLi を作用させても[2,3]-Wittig 転位反応は進行しないことを確認した。

以上のように、不斉配位子を 0.1 当量まで減量しても 98% *ee* という非常に高いエナンチオ選択性で[2,3]-Wittig 転位反応を進行させることができた。

Table 7. Catalytic loading of the bis(oxazoline) **L1** for the rearrangement of **1a**.



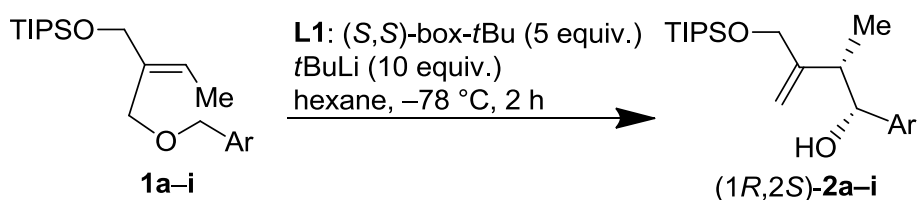
entry	L1 [equiv.]	<i>t</i> BuLi [equiv.]	yield of 2a [%]	<i>ee</i> [%] ^[a]
1	5	10	65	98
2	1	10	71	98
3	0.5	10	52	99
4	0.2	10	45	98
5	0.1	10	23 ^[b]	98
6	0.1	3	40 ^[c]	96
7	–	10	0 ^[d]	–

[a] Determined by chiral HPLC analysis. [b] A 25% of **8a** was produced. [c] A 19% of **8a** was produced. [d] A 42% of **8a** was produced, and a 42% of **1a** was recovered.

第二項 置換基効果の検討

本反応の適用範囲を調べるため、まずアリール基の置換基効果を検討した (Table 8)。ヘキサン中 5 当量の **L1** 存在下、10 当量の *t*BuLi をアリールメチルエーテル **1a-i** に作用させた結果、メトキシ基の置換パターンがエナンチオ選択性に影響を与えることが明らかになった。フェニル体 **1a** や 4-メトキシフェニル体 **1b** では 98% *ee* と非常に優れた選択性を示した (entries 1 and 2)。また、メタ位にメトキシ基が置換した基質 **1c, e, f, i** においても、85–95% *ee* と比較的高い選択性で転位体が得られた (entries 3, 5, 6 and 9)。これに対し、オルト位へメトキシ基が置換した基質 **1d, g, h** では 17–42% *ee* と選択性が低下した (entries 4, 7 and 8)。

Table 8. Enantioselective [2,3]-Wittig rearrangement of benzylic ethers **1a-i**.



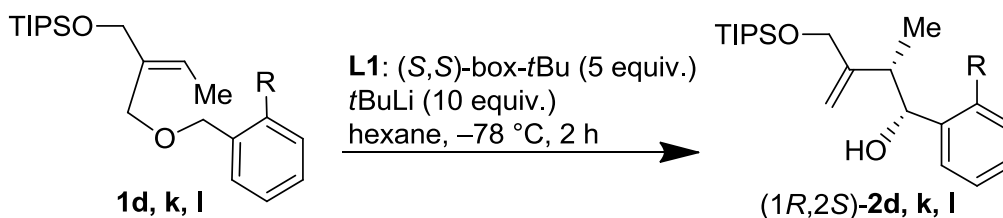
entry	substrate	Ar	product	yield [%]	<i>ee</i> [%] ^[a]
1	1a	phenyl	2a	65	98
2	1b	4-methoxyphenyl	2b	34	98
3	1c	3-methoxyphenyl	2c	75	95
4	1d	2-methoxyphenyl	2d	24	42
5	1e	3,4-dimethoxyphenyl	2e	32	87
6	1f	3,5-dimethoxyphenyl	2f	72	85
7	1g	2,3-dimethoxyphenyl	2g	58	17
8	1h	2,5-dimethoxyphenyl	2h	58	22
9	1i	3,4,5-trimethoxyphenyl	2i	76	85

[a] Determined by chiral HPLC analysis.

オルト位の置換基効果について検討するため、メトキシ基の酸素をメチレンに置換したエチル基およびフェニル基が置換した基質を合成し、**L1** 存在下転位反応を行った (Table 9)。その結果、エチル基が置換した基質 **1k** では、**1c** の結果とは対照的に 99% *ee* という非常に高いエナンチオ選択性が認められた (entry 2)。また、フェニル基が置換した **1l** においても 92% *ee* という高いエナンチオ選択性で反応が進行した (entry 3)。この結果より、オルト位へのメトキシ基導入によるエナンチオ選択性の低下は、立体障害に起因するのではないことが明らかとなった。原因は定かではないが、オルト位のメトキ

シ基が、反応中間体であるリチウムカルボアニオンのリチウムへ配位し、キラルカルボアニオンのエピメリ化を促進しているのではないかと推測している。

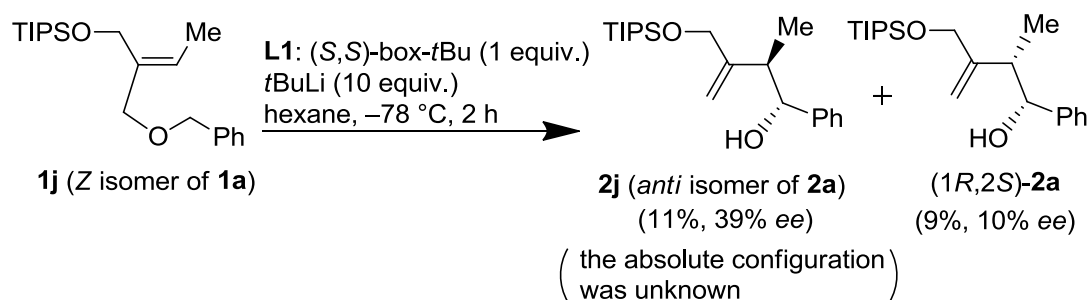
Table 9. Effect of the *ortho*-substituent on the enantioselective [2,3]-Wittig rearrangement.



entry	substrate	R	product	yield [%]	ee [%] ^[a]
1	1d	methoxy	2d	24	42
2	1k	ethyl	2k	69	99
3	1l	phenyl	2l	82	92

[a] Determined by chiral HPLC analysis.

続いて、**1a**の幾何異性体である**1j**について検討を行った (Scheme 28)。**1j**から11%の収率で *anti* 体 **2j** および9%の収率で *syn* 体 **2a**をそれぞれ39% *ee*、10% *ee*のエナンチオ選択性で得た。このように、*Z* 体 **1j**では *E* 体 **1a**に比べて反応性が悪く、さらに、ジアステレオ選択性、エナンチオ選択性共に低い結果を示した。なお、得られた**2j**の絶対配置および**1j**を用いた際の選択性と収率低下の原因については明らかにしていない。

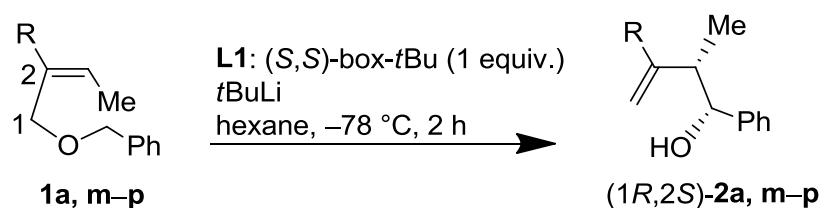


Scheme 28. Enantioselective [2,3]-Wittig rearrangement of **1j**.

非常に高いエナンチオ選択性が得られた著者らの結果と、これまでの非環状アリールメチルエーテル類での転位反応の報告を比較すると、特に、基質の構造に大きな違いが見いだされ、著者らの用いた基質は2位に嵩高い置換基を有していた^{脚注3)}。このことが高いエナンチオ選択性の一因になっているのではないかと考え、基質2位の置換基効果について調査した (Table 10)。アリールアルコールの保護基を TIPS 基から TBS 基に代えた **1m** を用いると、エナンチオ選択性は 91% *ee* とやや低下し、収率は 18% に減少した (entry 3)。アリールアルコールをさらに嵩の小さい、メチル基で保護した **1n** を用いるとエナンチオ選択性は 29% *ee* と大幅に低下し、収率は 11% となった (entry 4)。さらに、2位の置換基をメチル基へと変更すると、エナンチオ選択性は 63% *ee* を示し (entry 5)、無置換体では 38% *ee* と、これまでの報告例とあまり変わらない結果を示した (entry 6)。

以上の結果より、本不斉転位反応では、基質の2位に嵩高い置換基を有するという構造上の特徴が、高エナンチオ選択的に反応が進行する重要な要素であることが明らかとなった。なお、詳細な機構は不明である。

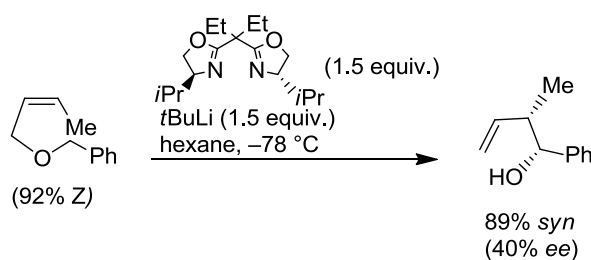
Table 10. Effect of the C2-substituent on the enantioselective [2,3]-Wittig rearrangement.



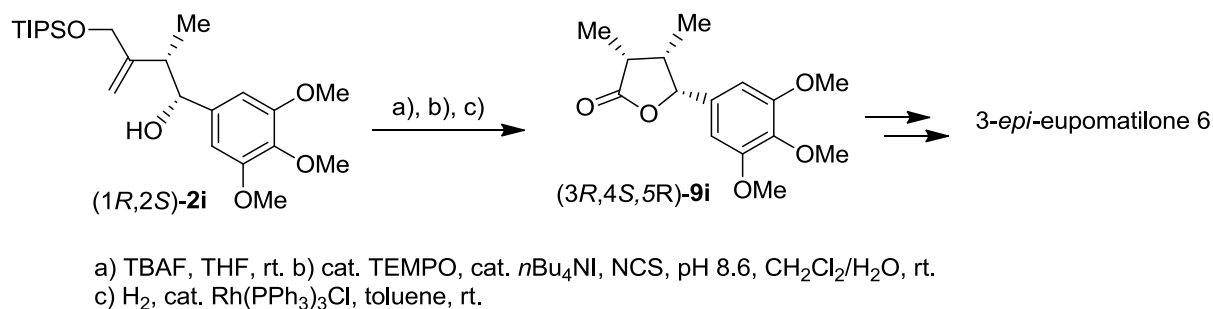
entry	substrate	R	<i>t</i> BuLi [equiv.]	product	yield [%]	<i>ee</i> [%] ^[a]
1	1a	CH ₂ OTIPS	10	2a	71	98
2	1a	CH ₂ OTIPS	6	2a	64	98
3	1m	CH ₂ OTBS	6	2m	18	91
4	1n	CH ₂ OMe	6	2n	11	29
5	1o	Me	6	2o	76	63
6	1p	H	10	2p	63	38

[a] Determined by chiral HPLC analysis.

脚注 3) Nakai らによる2位に置換基を有していないアリールベンジルエーテル基質での報告例を、比較として記載する^{3b)}。



不斉転位反応により得られたホモアリルアルコール **2** の絶対配置は次の方法で確認した。**2b-d** をそれぞれ (+)- および (-)-MTPA エステルへと誘導し、改良 Mosher 法により (1*R*,2*S*) と帰属した^{18,19}。さらに、(1*R*,2*S*)-**2i** (85% *ee*) を 2 段階で不飽和 γ -ラクトンへ変換後、Wilkinson 還元により絶対配置が既知の (3*R*,4*S*,5*R*)-**9i** へと誘導した。その結果、比旋光度は $[\alpha]_D^{21} +67.3$ (*c* 0.34, CHCl₃) を示し、文献値²⁰ $[\alpha]_D^{21} +57.1$ (*c* 0.2, CHCl₃) と符号が一致した (Scheme 29)。なお、(3*R*,4*S*,5*R*)-**9i** は、3-*epi*-eupomatilone **6** の合成中間体であり、同化合物の形式合成を達成した²⁰。

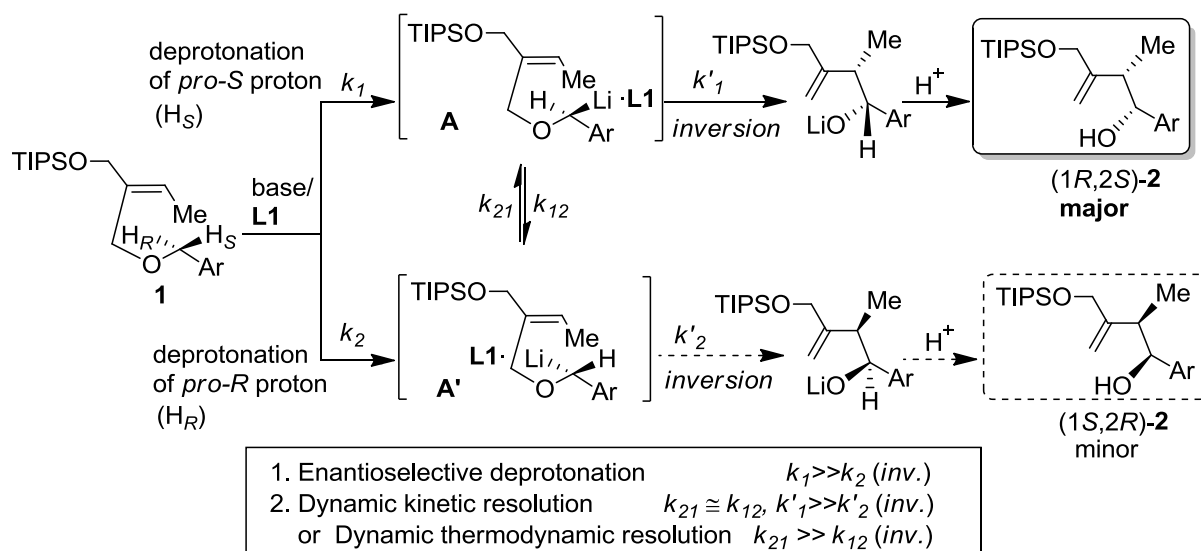


Scheme 29. Conversion of (1*R*,2*S*)-**2i** into a known lactone.

第二章 不斉誘起機構の考察

本エナンチオ選択的 [2,3]-Wittig 転位反応は、キラルカルボアニオンの生成が関与し、1) エナンチオ選択的な脱プロトン化による不斉誘起機構、あるいは、2) 非選択的脱プロトン化後の、動的速度論的分割あるいは動的熱力学的分割による不斉誘起機構により進行しているものと考えられる⁶⁾。

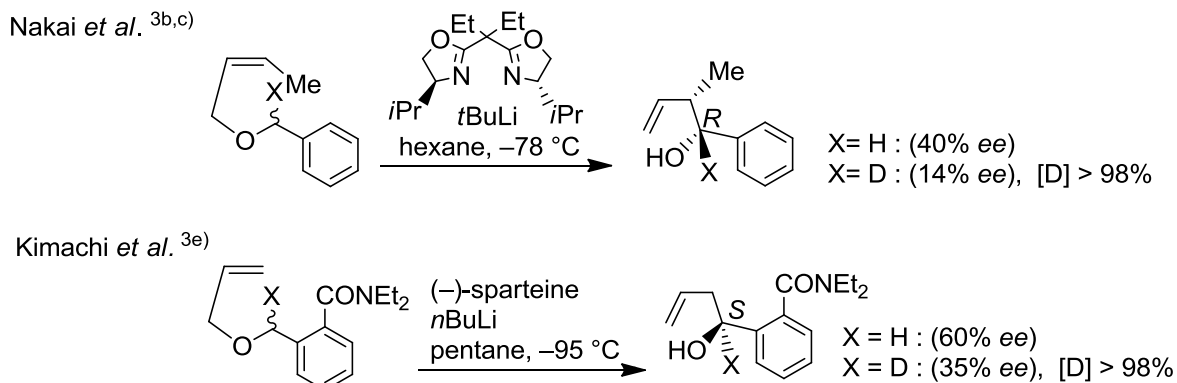
[2,3]-Wittig 転位反応は立体反転で進行することが知られているため⁷⁾、(*S,S*)-box-*t*Bu **L1** を用いて **1** から (*1R,2S*)-**2** が主生成物として得られる本反応機構としては、まず一つに、*pro-S* プロトン (H_S) の選択的な脱プロトン化後、立体反転で [2,3]-転位反応が進行する機構が考えられる (Scheme 30)。また、非選択的な脱プロトン化後に不斉誘起される機構として、Scheme 30 に示す、脱プロトン化後に生成するリチオ化体 **A** および **A'** が相互変換し、速度論的に **A** からの転位反応が優先した動的速度論的分割、および、**A** と **A'** 間での平衡が熱力学的に **A** に偏るため、**A** からの転位反応が優先した動的熱力学的分割が考えられる。



Scheme 30. Possible mechanism of asymmetric induction.

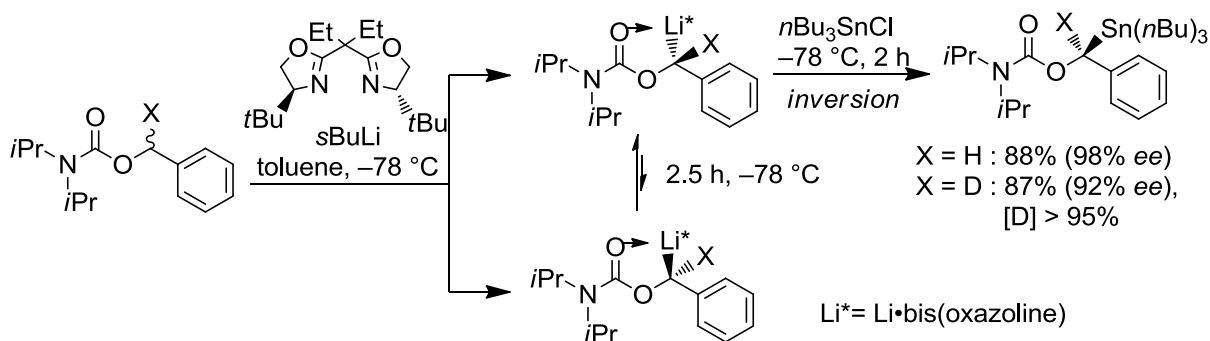
すでに、Nakai ら^{3b,c)} や Kimachi ら^{3e)} によって行われたベンジルエーテル類のエナンチオ選択的 [2,3]-Wittig 転位反応の機構は、基質のベンジル位をモノ重水素化したラセミ体を用いた反応速度同位体効果に基づく検証により、選択的な脱プロトン化であると報告されている (Scheme 31)。すなわち、速度論的な選択的脱プロトン化機構により [2,3]-Wittig 転位反応が進行している場合、モノ重水素化基質 (ラセミ体) を用いると、反応速度同位体効果により脱プロトン化の選択性が低下するため、非重水素化基質を用いた時に比べてエナンチオ選択性が低下する。実験の結果、それぞれ、重水素化基質を用いて反応を行うと重水素が残った [2,3]-転位体が生成し、そのエナンチオ選択性は非重水素化基質を用いた時に比べて低下していることが判明した。

ただし、彼らが行った検証ではラセミの重水素化基質が用いられているため、どちらのプロトンの引き抜きが選択的に行われているかまでは明らかとされていない。また、これらはエナンチオ選択性が中程度の反応条件下での検証となっている。



Scheme 31. Nakai and Kimachi's report.

一方で、Hoppe ら ^{6h)} は、(S,S)-box を用いてリチオ化した *O*-ベンジルカルバマートの求電子剤との反応は、動的熱力学的分割の機構であることを報告している (Scheme 32)。彼らは、求電子剤との反応が立体反転で進行することが明らかとなっているこの反応を、ベンジル位モノ重水素化基質 (ラセミ体) を用いて検証した。その結果、重水素化した基質を用いると、重水素が高く保持された生成物が得られ、その収率、エナンチオ選択性は非重水素化基質を用いた時と同様の結果を得た。このため、選択的な脱プロトン化の機構ではなく動的熱力学的分割により反応が進行していると結論付けている。



Scheme 32. Hoppe's report. ^{6h)}

そこで著者は、本エナンチオ選択的 [2,3]-Wittig 転位反応の不斉誘起機構を明らかにするため、第一章にてエナンチオ選択性の高かった基質 **1a** (Ar = Ph) のベンジル位をモノ重水素化した両鏡像異性体を用いて検証を行うこととした。ラセミのモノ重水素化基質ではなくキラルなモノ重水素化基質を用いることにより、本反応が選択的な脱プロトン化の機構で進行している場合、どちらのプロトンの引き抜きが選択的に行われている

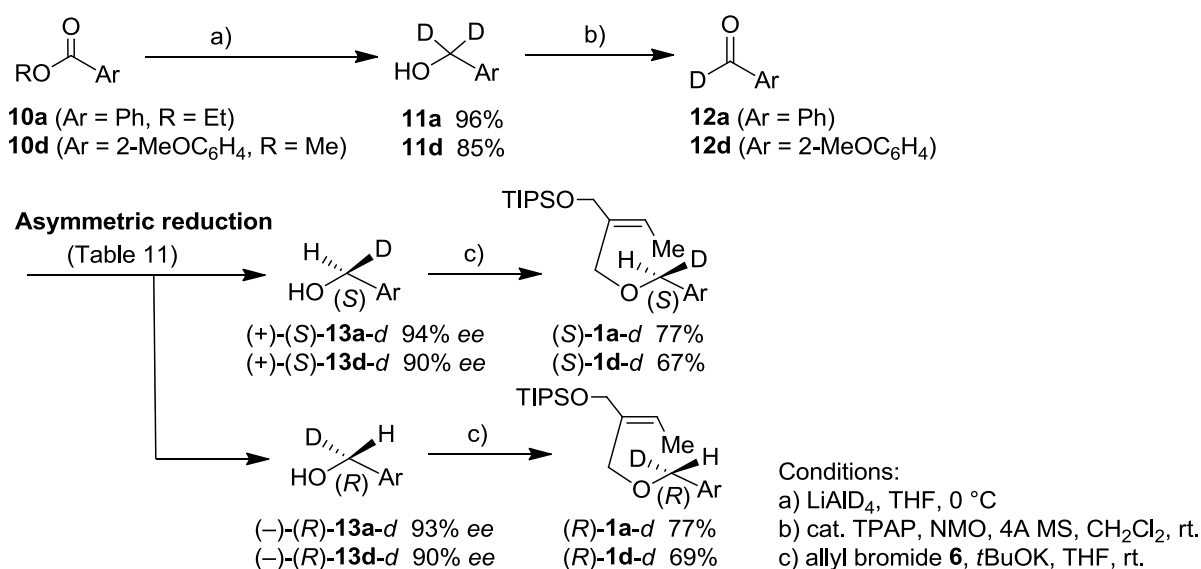
か、などの詳細な機構が明らかになることを期待した。さらに、キラルなベンジルカルボアニオンの立体化学的安定性についての知見が得られることも期待した。また、エナンチオ選択性が低かった基質 **1d** (Ar = 2-MeOC₆H₄) についても同様に検証して **1a** での結果と比較することにより、エナンチオ選択性低下の原因について考察することとした。

第一節 ベンジル位モノ重水素化アリールメチルエーテル類の両鏡像異性体の合成

まず、**1a** および **1d** のベンジル位モノ重水素化体 **1a-d**, **1d-d** の両鏡像異性体は以下のように合成した (Scheme 33, Table 11)。

安息香酸エチル (**10a**) を LiAlD_4 で還元してジ重水素化アルコール **11a** を得、続いて TPAP/NMO 酸化により、重水素化アルデヒド **12a** へと変換した。同様の方法で 2-メトキシ安息香酸メチル (**10d**) から **12d** を合成した。重水素化ベンズアルデヒド (**12a**) は酸化に不安定なため、後処理後ただちに CBS 還元条件^{21,22)} に付すことにより、(*S*)- および (*R*)-**13a-d** をそれぞれ 94% *ee*、93% *ee* のエナンチオ選択性で得た (entries 1 and 2)。

一方、2-メトキシフェニル体 **12d** を CBS 還元条件に付すとエナンチオ選択性は 82% *ee* に低下した (entry 3)。そこで、Takaya ら²³⁾ の BINAP-Ru (II) 複合体を触媒とした接触水素化を試みた。彼らは 11 気圧で接触水素化を行っているが、4 気圧で検討したところ、反応性は低下し、エナンチオ選択性は 78% *ee* にとどまった (entry 4)。そこで条件を検討したところ、メタノールの添加により反応系内が均一系となりエナンチオ選択性が 87% *ee* に向上した (entry 5)。さらに、**12d** は **12a** に比べてシリカゲルに対し比較的安定であったため、精製したアルデヒドを用いると、90% *ee* のエナンチオ選択性で (*S*)- および (*R*)-**13d-d** を得ることができた (entries 6 and 7)。続いて、重水素化された 4 種のアルコール (*S*)-**13a-d**, (*S*)-**13d-d**, (*R*)-**13a-d**, (*R*)-**13d-d** を、それぞれ THF 中 *t*BuOK を用いてアリルブロミド **6** と反応させ、ベンジル位にキラルな重水素を導入した [2,3]-Wittig 転位反応の基質 (*S*)-**1a-d**, (*S*)-**1d-d**, (*R*)-**1a-d**, (*R*)-**1d-d** を合成した。なお、光学活性なベンジルアルコール **13a-d** および **13d-d** のエナンチオマー過剰率は、Mosher エステルに変換後、¹H-NMR スペクトルの積分値より求めた。



Scheme 33. Preparation of deuterated enantiomers of arylmethyl ethers.

Table 11. Asymmetric reduction of aldehydes **12a** and **12d**.

entry	aldehyde	conditions	product	yield [%] ^[a]	ee [%] ^[b]
1 ^[c]	12a	(<i>R</i>)-2-Me-CBS (0.3 equiv.), catecholborane (2.0 equiv.), toluene–methylcyclohexane–CH ₂ Cl ₂ (2:2:1), –78 °C	(<i>S</i>)- 13a-d	68	94
2 ^[c]	12a	(<i>S</i>)-2-Me-CBS (0.3 equiv.), catecholborane (2.0 equiv.), toluene–methylcyclohexane–CH ₂ Cl ₂ (2:2:1), –78 °C	(<i>R</i>)- 13a-d	66	93
3 ^[c]	12d	(<i>R</i>)-2-Me-CBS (0.3 equiv.), catecholborane (2.0 equiv.), toluene–methylcyclohexane–CH ₂ Cl ₂ (2:2:1), –78 °C	(<i>S</i>)- 13d-d	52	82
4 ^[c]	12d	(<i>R</i>)-Ru(OAc) ₂ (binap) (2.4 mol%), H ₂ (0.3-0.4 MPa), THF, 0.2 N HCl (6 mol%), 20–30 °C	(<i>S</i>)- 13d-d	51	78
5 ^[c]	12d	(<i>R</i>)-Ru(OAc) ₂ (binap) (3 mol%), H ₂ (0.4 MPa), THF–MeOH (4:1), 0.2 N HCl (15 mol%), 25 °C	(<i>S</i>)- 13d-d	59	87
6 ^[d]	12d	(<i>R</i>)-Ru(OAc) ₂ (binap) (3 mol%), H ₂ (0.4 MPa), THF–MeOH (4:1), 0.2 N HCl (15 mol%), 25 °C	(<i>S</i>)- 13d-d	85	90
7 ^[d]	12d	(<i>S</i>)-Ru(OAc) ₂ (binap) (3 mol%), H ₂ (0.4 MPa), THF–MeOH (4:1), 0.2 N HCl (15 mol%), 25 °C	(<i>R</i>)- 13d-d	83	90

[a] Yield from alcohol **11a** or **11d** in 2 steps. [b] Determined by ¹H NMR spectroscopy after conversion to Mosher esters. [c] Crude aldehyde was used. [d] Purified aldehyde was used.

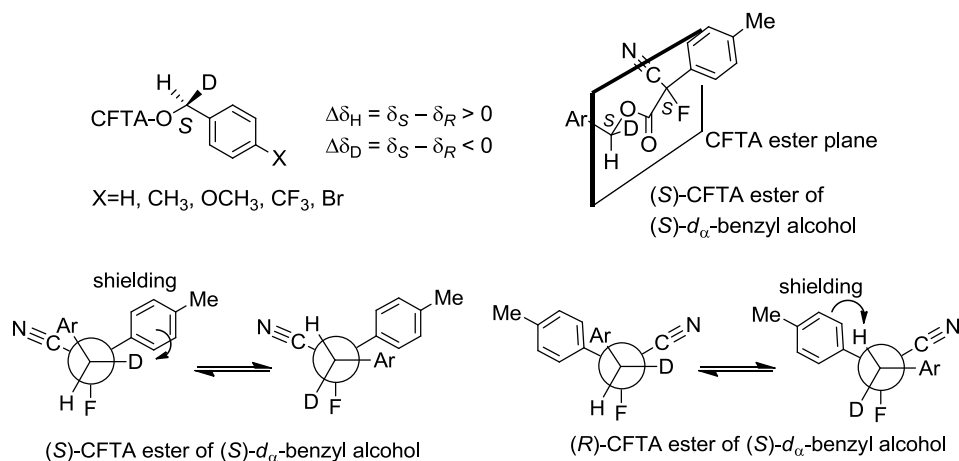
光学活性なモノ重水素化ベンジルアルコールの絶対配置は次のように決定した。

まず、**13a-d** の光学活性体は、文献値の比旋光度と比較し、(*S*)-**13a-d** $\{[\alpha]_D^{24} +1.37$ (*c* 0.57, CHCl₃); lit.²²⁾ $[\alpha]_D^{25} +1.4$ (*c* 3.0, CHCl₃)} および (*R*)-**13a-d** $\{[\alpha]_D^{24} -1.35$ (*c* 0.57, CHCl₃); lit.²²⁾ $[\alpha]_D^{25} -1.4$ (*c* 3.0, CHCl₃)} を帰属した。

一方、2-メトキシフェニル体 **13d-d** は絶対配置と旋光度の関係が不明であった。光学活性な α -モノ重水素化ベンジルアルコールの絶対配置を、Noyori ら²⁴⁾ や Faller ら²⁵⁾ は (*S*)- および (*R*)-体のアルコールを (*R*)-MTPA エステルへと誘導し、各ジアステレオマーのベンジル位の ¹H NMR 化学シフト値を比較し帰属している^{脚注4)}。また、Takeuchi ら²⁶⁾ は光学活性な α -モノ重水素化ベンジルアルコールを (*S*)- および (*R*)-CFTA エステルに変換し、ベンジル位の ¹H および ²H NMR の化学シフト値の差から絶対配置が決められることを報告している^{脚注5)}。

脚注4) Noyori ら²⁴⁾ や Faller ら²⁵⁾ は (*S*)- および (*R*)-体の α -モノ重水素化ベンジルアルコールを (*R*)-MTPA エステルへと誘導し、ベンジル位 ¹H-NMR の化学シフト値を比較すると、(*S*)-アルコールから誘導した(*R*)-MTPA エステルの化学シフトが高磁場側にくる傾向があることから、絶対配置を決めている。

脚注5) Takeuchi ら²⁶⁾ は光学活性な α -モノ重水素化ベンジルアルコールを (*R*)- および (*S*)-CFTA エステルに変換すると、(*S*)-アルコールの場合、ベンジル位 ¹H の化学シフト値の差は正 ($\Delta\delta_H = \delta_S - \delta_R > 0$)、²H の化学シフト値の差は負 ($\Delta\delta_D < 0$) の値を示すことを報告している。この傾向は、CFTA エステルは下図の Newman 投影式に示すように、 α 位水素がフッ素と重なる配座と重水素がフッ素と重なる配座の平衡状態にあり、ベンジル位が *S* 配置の時は、(*S*)-CFTA エステルで ²H が、(*R*)-CFTA エステルではベンジル位の ¹H がパラトリル基による遮蔽を受けているためと説明している。ただし、CFTA の反応剤は市販されておらず、ラセミの CFTA エステルをリパーゼで分割するなどして光学活性体を得る必要があった²⁷⁾。

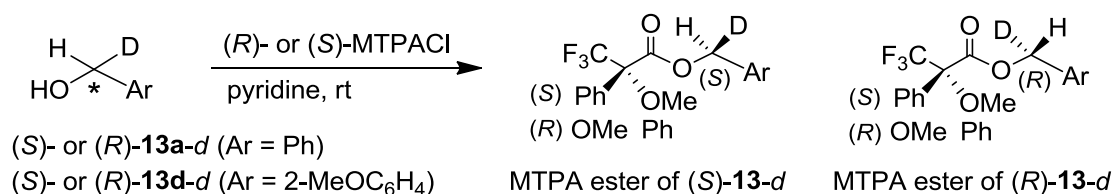


著者は、絶対配置が既知の **13a-d** および絶対配置が確定していない **13d-d** の両鏡像異性体を (*R*)- および (*S*)-MTPA エステルへと変換後、両ジアステレオマーのベンジル位の ¹H および ²H NMR の化学シフト値の差を読み取り、既知化合物 **13a-d** での結果と比較し **13d-d** の絶対配置を帰属した (Scheme 34、Table 12)。

(*S*)-**13a-d** の (*S*)-MTPA エステルのベンジル位 ¹H の化学シフト値から (*R*)-MTPA エステルの同値を差し引くと、正の値を示した ($\Delta\delta_{\text{H}} = \delta_{\text{S}} - \delta_{\text{R}} = +0.05 > 0$)。一方、²H の化学シフト値の差は負の値を示した ($\Delta\delta_{\text{D}} = \delta_{\text{S}} - \delta_{\text{R}} = -0.04 < 0$)。逆に、(*R*)-**13a-d** の MTPA エステルでは、 $\Delta\delta_{\text{H}}$ は負 ($\Delta\delta_{\text{H}} = -0.05$)、 $\Delta\delta_{\text{D}}$ は正 ($\Delta\delta_{\text{D}} = +0.04$) の値を示した。

この傾向に従い、不斉還元において (*R*)-2-Me-CBS 試薬を用いて得られたアルコール (Table 11、entry 3)、および、(*R*)-Ru(OAc)₂(binap) を用いて得られたアルコール (entries 4–6) を (*S*)-**13d-d** ($\Delta\delta_{\text{H}} = +0.07$, $\Delta\delta_{\text{D}} = -0.06$) と帰属した。そして、(*S*)-Ru(OAc)₂(binap) を用いて得られたアルコール (entry 7) を (*R*)-**13d-d** ($\Delta\delta_{\text{H}} = -0.07$, $\Delta\delta_{\text{D}} = +0.06$) と帰属した。この帰属は、Takaya らが重水素化アルデヒドの接触還元において (*R*)-Ru(OAc)₂(binap) から *S* 体のベンジルアルコールを得ているという結果²³⁾、および、**12a** の CBS 還元の結果と矛盾しない。さらに、Noyori ら²⁴⁾ や Faller ら²⁵⁾ の帰属とも矛盾しない。

また、比旋光度はフェニル体 **13a-d** と同様に、(*S*)-**13d-d** では右旋性 $\{[\alpha]_{\text{D}}^{22} +1.6 (c 3.14, \text{CHCl}_3)\}$ 、(*R*)-**13d-d** では左旋性 $\{[\alpha]_{\text{D}}^{22} -1.6 (c 3.14, \text{CHCl}_3)\}$ を示した。

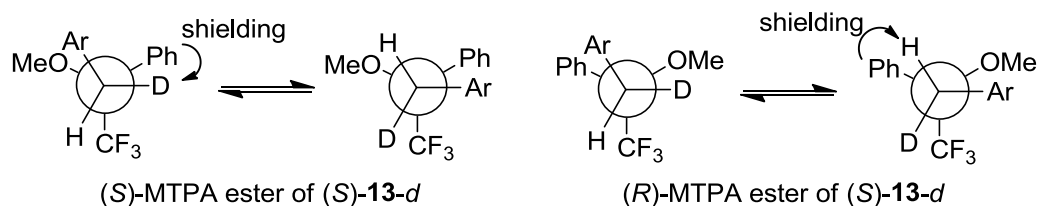


Scheme 34. Conversion of (*S*)- and (*R*)-**13-d** into MTPA esters.

Table 12. $\Delta\delta_{\text{H}}$ and $\Delta\delta_{\text{D}}$ values for MTPA esters of (*S*)- and (*R*)-**13-d**.

benzyl alcohol	δ_{H} of benzylic proton		δ_{D}		$\Delta\delta = \delta_{\text{S}} - \delta_{\text{R}}$	
	(<i>S</i>)-MTPA ester	(<i>R</i>)-MTPA ester	(<i>S</i>)-MTPA ester	(<i>R</i>)-MTPA ester	$\Delta\delta_{\text{H}}$	$\Delta\delta_{\text{D}}$
(<i>S</i>)- 13a-d	5.35	5.30	5.33	5.37	+0.05	-0.04
(<i>R</i>)- 13a-d	5.30	5.35	5.37	5.33	-0.05	+0.04
(<i>S</i>)- 13d-d	5.40	5.33	5.37	5.43	+0.07	-0.06
(<i>R</i>)- 13d-d	5.33	5.40	5.43	5.37	-0.07	+0.06

なお、前述の MTPA エステルの ^1H および ^2H NMR の化学シフト値の差が、(S)-アルコールでは $\Delta\delta_{\text{H}} (= \delta_{\text{S}} - \delta_{\text{R}})$ が正、 $\Delta\delta_{\text{D}}$ が負の値を示し、(R)-アルコールではその逆の値を示すという結果は以下のように説明できる。MTPA エステルでは一般に CF_3 基、カルボニル基、および α 位の最小置換基が重なる配座をとることが知られている²⁸⁾。Takeuchiらの CFTA エステルの配座と同様に^{脚注5)}、MTPA エステルが Scheme 35 の Newman 投影式に示すように、 α 位水素が CF_3 と重なる配座と、重水素が CF_3 と重なる配座の平衡状態にあると考えられる。よって、ベンジル位が S 配置の時は、(S)-MTPA エステルで ^2H が、(R)-MTPA エステルではベンジル位の ^1H がフェニル基の遮蔽効果を受け高磁場シフトし上記の結果が得られると説明できる。

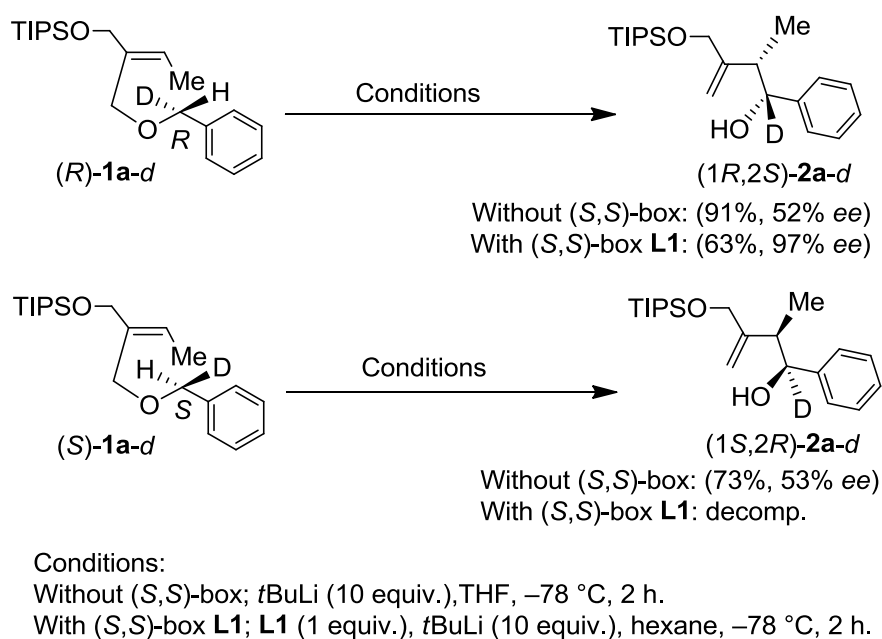


Scheme 35. Possible conformations of (S)- and (R)-MTPA esters of (S)-13-d.

第二節 反応速度同位体効果に基づく不斉誘起機構の考察

第一項 高エナンチオ選択性を示した基質での検討

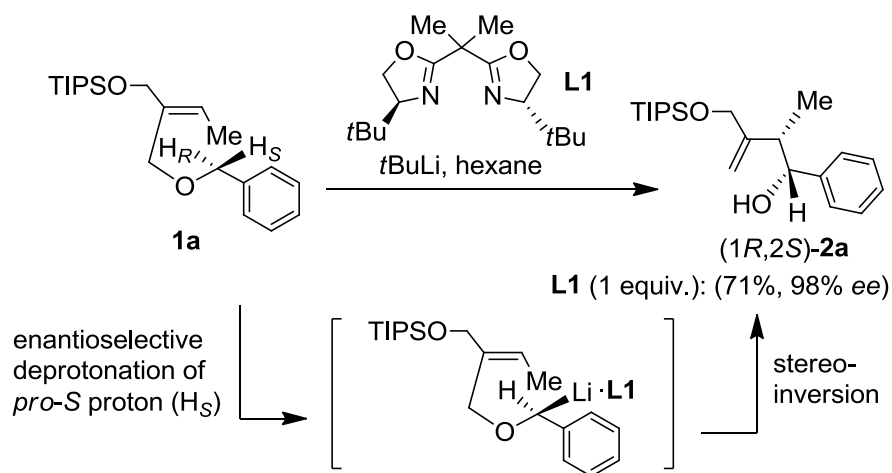
第一章での検討で高エナンチオ選択性を示した基質 **1a** (Ar = Ph) のキラル重水素化体 (*R*)- および (*S*)-**1a-d** を用いて、転位反応を検討した (Scheme 36)。まず、不斉配位子非存在下で、(*R*)-**1a-d** に *t*BuLi を作用させると、¹H が選択的に脱プロトン化され^{脚注 6)}、ベンジル位の立体配置が反転した転位体 (*1R,2S*)-**2a-d** が収率 91%、52% *ee* のエナンチオ選択性で生成した。同様に、(*S*)-**1a-d** からは、重水素が残り立体反転した転位体 (*1S,2R*)-**2a-d** が収率 73%、53% *ee* のエナンチオ選択性で生成した。なお、これらの反応において、非重水素化転位体の存在はほぼ認められなかった。次に、(*S,S*)-box **L1** (1 当量) 存在下で反応を行うと、(*R*)-**1a-d** からは、重水素が保持された立体反転した転位体 (*1R,2S*)-**2a-d** が 97% *ee* と高いエナンチオ選択性で 63% の収率で得られた。これに対し、(*S*)-**1a-d** においては複雑な混合物を与える結果となった。



Scheme 36. Asymmetric [2,3]-Wittig rearrangement of (*R*)- and (*S*)-**1a-d**.

脚注 6) 顕著な速度論的同位体効果は Hoppe らによっても報告されている²⁹⁾。

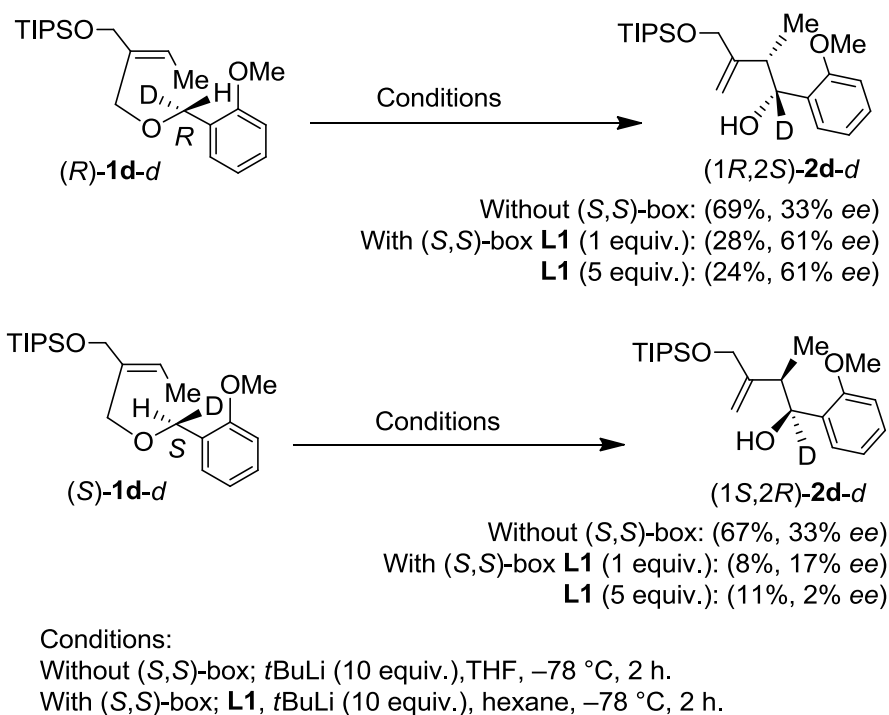
(*S,S*)-box **L1** 存在下で、(*R*)-**1a-d** からのみ重水素が保持された転位体 (*1R,2S*)-**2a-d** が 97% *ee* と高いエナンチオ選択性で生成し、(*S*)-**1a-d** からは転位体がほぼ生成しなかったことから、本転位反応では *pro-S* プロトンがエナンチオ選択的に脱プロトン化され、その立体を高く保持したまま立体反転で転位が進行していることが明らかとなった (Scheme 37)。さらに、不斉配位子非存在下では部分的なラセミ化が認められたことから、**L1** にはキラルベンジルカルボアニオンのラセミ化を防ぐ役割を果たしていることも示唆された。



Scheme 37. Proposed mechanism of enantioselective [2,3]-Wittig rearrangement of **1a**.

第二項 低エナンチオ選択性を示した基質での検討

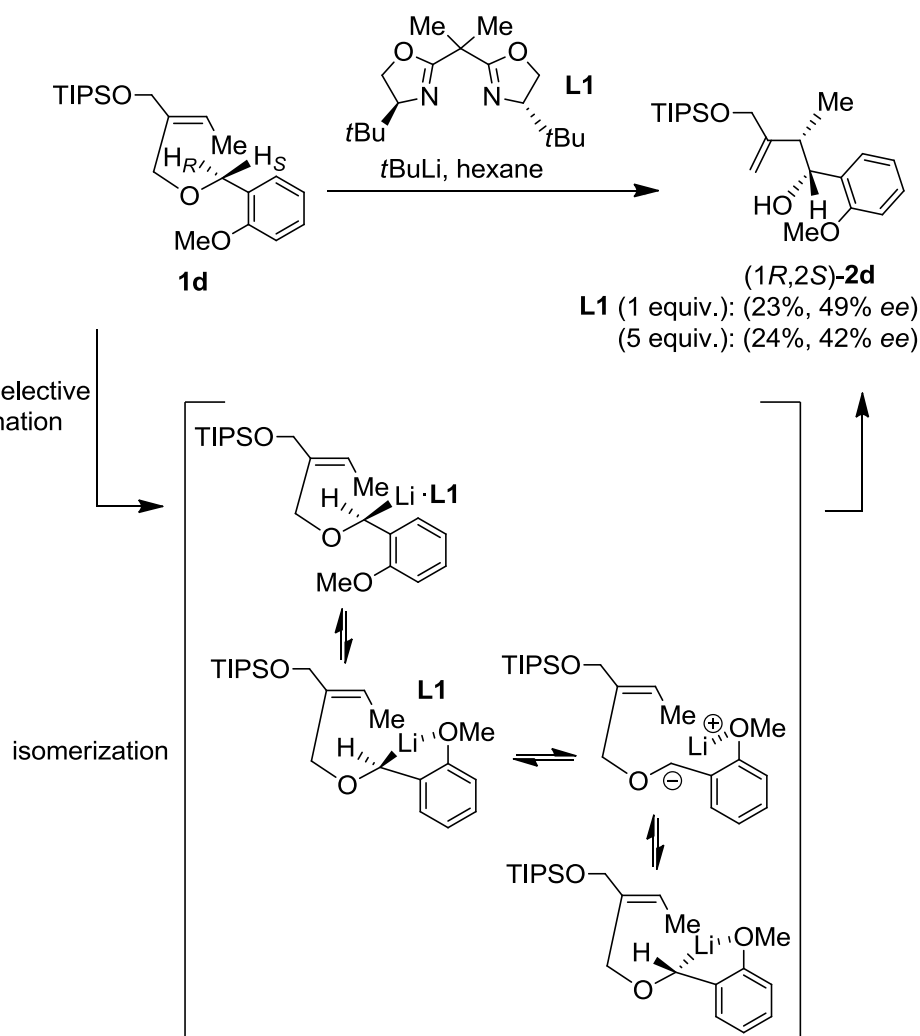
第一章での検討において低エナンチオ選択性を示した基質 **1d** (Ar = 2-MeOC₆H₄) においてエナンチオ選択性が低下する機構についての知見を得るため、キラル重水素化基質を用いて同様の実験を行った (Scheme 38)。不斉配位子非存在下 *t*BuLi を作用させると、高い同位体効果を示し、(*R*)-**1d-d** からは、重水素を保持し立体反転した転位体 (*1R,2S*)-**2d-d** が 69% の収率で得られたが、エナンチオ選択性が 33% *ee* となり、**1a-d** (Ar = Ph) を用いた場合に比べて約 20% *ee* 低下した。また、(*S*)-体からは、立体反転した重水素保持転位体 (*1S,2R*)-**2d-d** が 33% *ee* のエナンチオ選択性で 67% の収率で生成した。次に、(*S,S*)-box **L1** (1 当量) 存在下で反応を行うと、(*R*)-**1d-d** からは、立体反転した重水素化体 (*1R,2S*)-**2d-d** が 28% しか得られず、また、エナンチオ選択性は 61% *ee* にとどまった。**L1** を 5 当量に増量しても、収率 24%、エナンチオ選択性 61% *ee* と、大きな変化は見られなかった。他方、(*S*)-**1d-d** を用いると、立体反転した重水素保持転位体 (*1S,2R*)-**2d-d** が収率 8% とわずかながらも生成し、エナンチオ選択性は 17% *ee* であった。また、リガンドを 5 当量使用時では、低いエナンチオ選択性 (2% *ee*) で (*1S,2R*)-**2d-d** が 11% の収率で得られた。



Scheme 38. Asymmetric [2,3]-Wittig rearrangement of (*R*)- and (*S*)-**1d-d**.

以上のように、不斉配位子 **L1** 存在下で、(*S*)-**1d-d** から (*1S,2R*)-**2d-d** が 10% 程度生成したことから、**1d** では、フェニル体 **1a** と比較して、脱プロトン化のエナンチオ選択性が低下していることが分かった。さらに、**L1** 非存在下で **1d-d** と **1a-d** の転位反応の結果を比較すると、**1d-d** ではエナンチオ選択性が約 20% 低下したことから、オルト位のメトキシ基がキラルベンジルカルボアニオンの異性化を促進していることも明らかとなった。異性化の機構としては、Scheme 39 に示すように、中間に生成するキラルなリチウムカルボアニオンからの転位反応が進行する前に、メトキシ基がリチウムへの配位を介して分離イオン対の生成を促し、カルボアニオンのエピメリ化が進行しているのではないかと推測している。

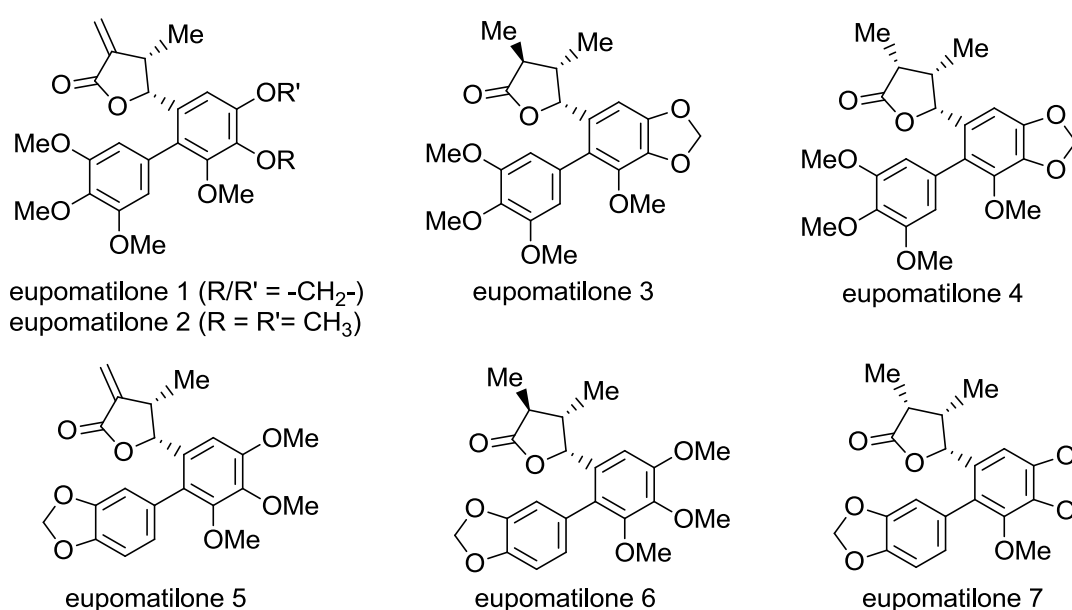
以上より、2-メトキシ体 **1d** では、エナンチオ選択的な脱プロトン化の選択性の低下、および、生成するキラルベンジルカルボアニオンの異性化により、本不斉転位反応においてエナンチオ選択性が低下しているということが明らかとなった (Scheme 39)。



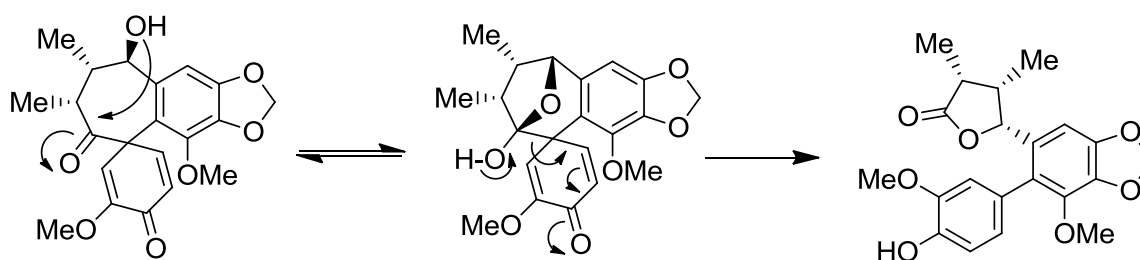
Scheme 39. Proposed mechanism of enantioselective [2,3]-Wittig rearrangement of **1d**.

第三章 Eupomatilone の不斉全合成への応用

Eupomatilone 1-7 は、オーストラリア産の灌木 *Eupomatia bennettii* から 1991 年に Carroll と Taylor によって単離されたセコリグナンに属するリグナン類縁体で、高度に酸素官能基化されたビアリール環を有した γ -ブチロラクトン構造をもつ (Scheme 40)⁹⁾。これらのうち、eupomatilone 5-7 は、芳香環同士をつなぐ結合の回転が制限されるため、アトロプ異性体の混合物として存在している。特異な構造を持つこれらの天然物は、前駆体のスピロシクロヘキサジエノンがケタールを形成後、結合開裂して生合成されると考えられている (Scheme 41)⁹⁾。



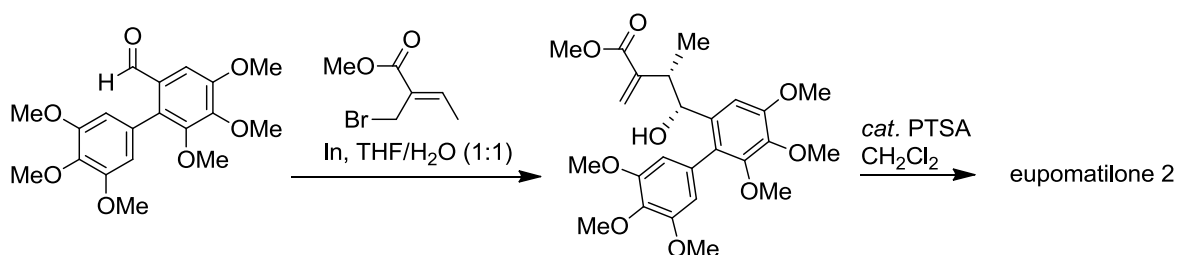
Scheme 40. Structures of eupomatilones 1-7.



Scheme 41. Possible biosynthetic mechanism of eupomatilones.

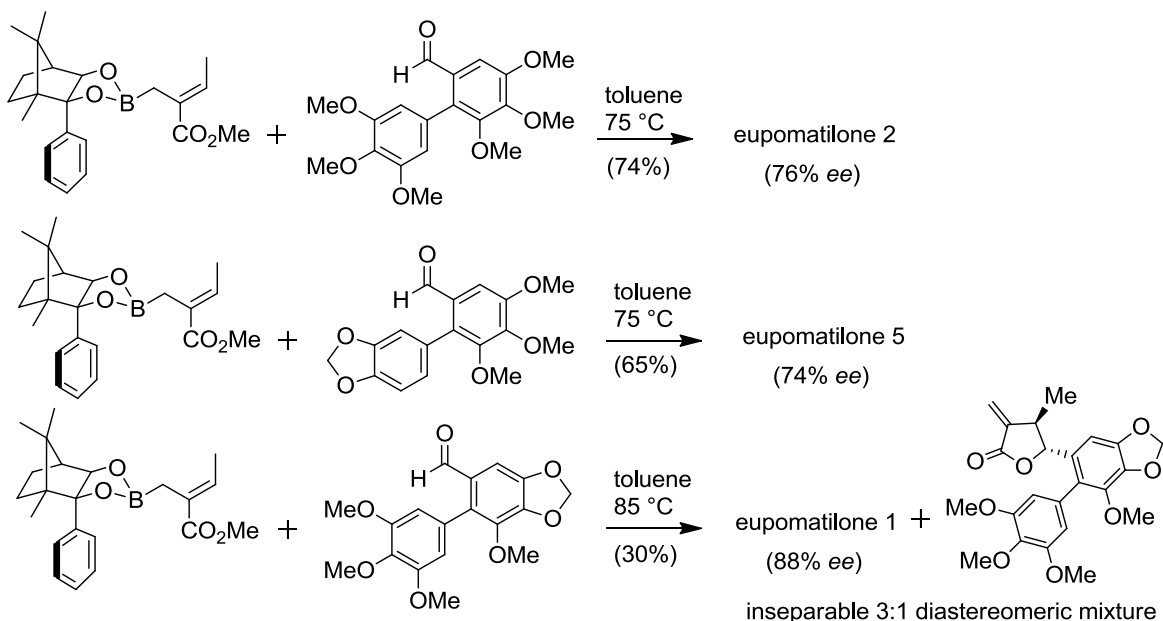
Eupomatilone 1-7のうち、特に、eupomatilone 1, 2, 5に含まれる α -メチレン- γ -ブチロラクトン構造は、細胞内タンパク質のシステイン側鎖 (-CH₂SH) と Michael 反応を起こして免疫原性を示す付加体を形成し慢性光線性皮膚炎を発症することや、細胞シグナル過程への関与が示唆されている I κ B kinase (IKK) や nuclear factor- κ B (NF- κ B) を標的とすることが知られている¹⁰⁾。

過去の合成例として、 α 位が飽和した置換基をもつ eupomatilone 類の合成に関してはいくつか報告例があるが³⁰⁾、 α -メチレン- γ -ブチロラクトン構造を有する eupomatilone 1, 2, 5の合成例は限られている¹¹⁾。Eupomatilone 2, 5のラセミ合成は Kabalka らによって報告されている^{11b)}。彼らは、ビアリアルアルデヒドに調製したアリルインジウム試薬を作用させて *syn* 体のホモアリルアルコールを合成し、eupomatilone 2 および 5 への変換を行った (Scheme 42)。



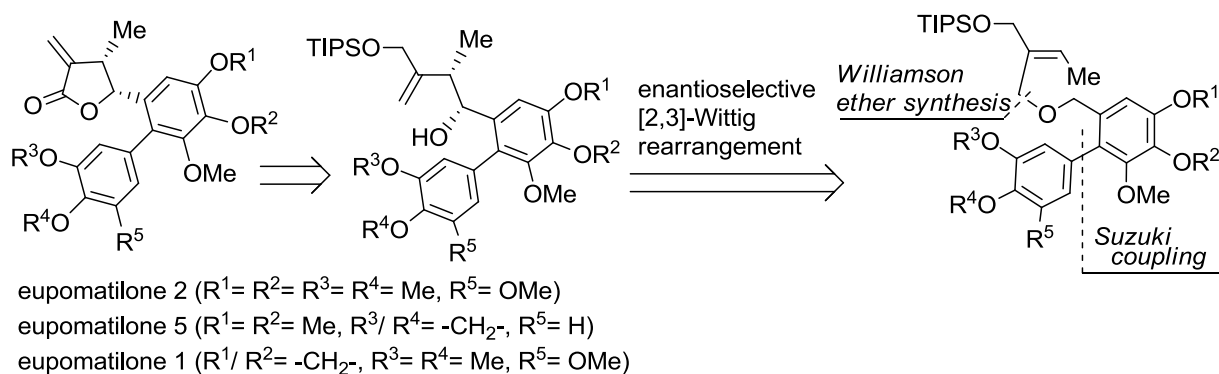
Scheme 42. Kabalka's report.^{11b)}

不斉合成に関する報告は Coleman らによる、不斉補助基を持つキラルなアリルボラン試薬を用いた例のみで、eupomatilone 2, 5 および 1 がそれぞれ 76, 74, 88% *ee* で得られている (Scheme 43)^{11a)}。しかし、eupomatilone 1 に関しては、分離できないジアステレオマー混合物として得ており単離するには至っていないという点と、収率に課題を残した。



Scheme 43. Coleman's report.^{11a)}

著者は、eupomatilone に特徴的な高度に酸素官能基化されたビアリール基を持つアリルエーテルに対し、エナンチオ選択的 [2,3]-Wittig 転位反応を適用できれば、生成するホモアリルアルコールからエキソオレフィンを含む γ -ラクトンへの変換が容易に行え、eupomatilone 1, 2, 5 の不斉合成が達成できると考えた (Scheme 44)。また、転位反応の基質となるビアリールメチルエーテルは、鈴木カップリングにより合成したビアリールメチルアルコールとアリルブロミドより調製することを計画した。

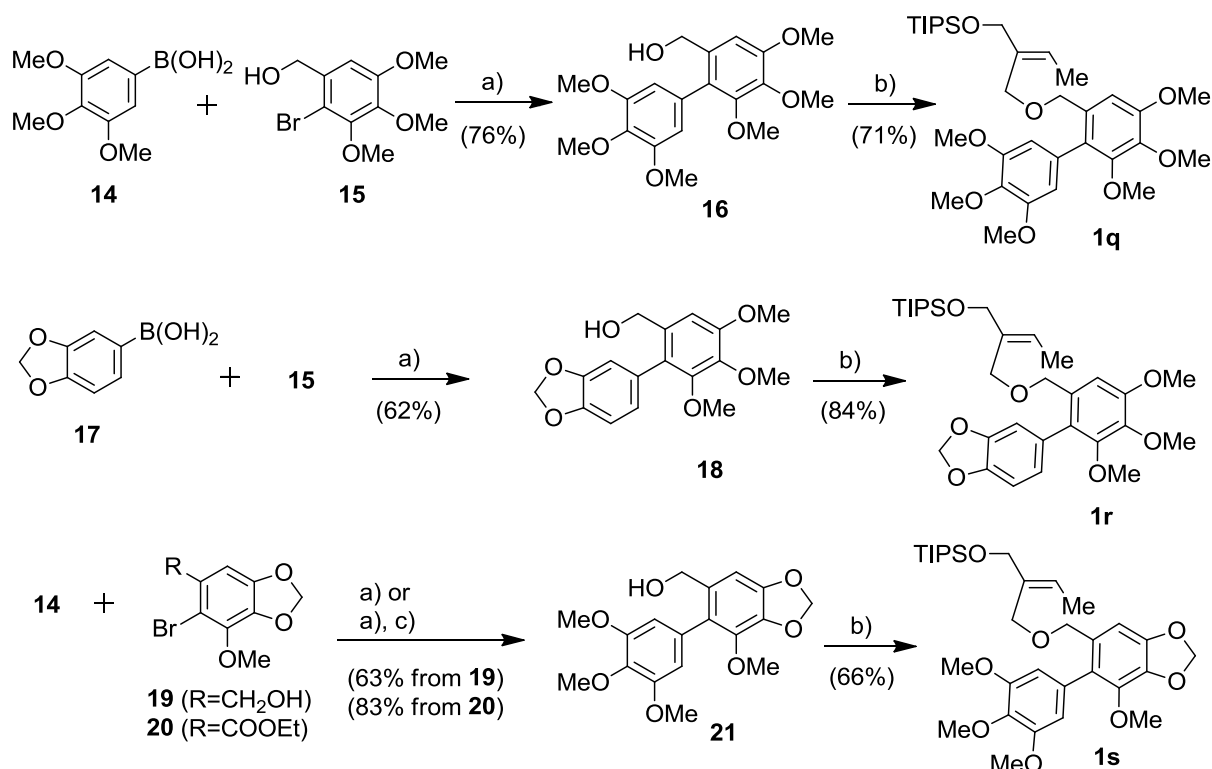


Scheme 44. Synthetic plan for eupomatilones 1, 2, and 5.

第一節 高度に酸素官能基化されたビアリールメチルエーテル基質の合成

転位体の基質となる、高度に酸素官能基化されたビアリールメチルアルコール体を以下の方法で合成した (Scheme 45)。

まず、Buchwald ら³¹⁾の改良型鈴木カップリング反応により、酸素官能基化されたアリール環同士のカップリング反応を行い、ビアリールメチルアルコールを合成した。すなわち、3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸 (**14**) と 2-ブロモ-3,4,5-トリメトキシベンジルアルコール (**15**)³²⁾ に、2 価の酢酸パラジウム存在下、(cHex)₂(Biphenyl)P および K₃PO₄ を作用させ、トルエン中 80°C で 7 時間還流すると、ビアリールメチルアルコール **16** を 76% の収率で得た。同様の方法で、3,4-メチレンジオキシフェニルボロン酸 (**17**) とブロモ体 **15** のカップリング体 **18** を 62% の収率で得た。eupomatilone 1 のビアリール環部となるビアリールメチルアルコール **21** は、ボロン酸 **14** とブロモアルコール **19** とのカップリング反応により 63% の収率で得られた。しかし、ブロモアルコール **19** の前駆体であるブロモエステル **20**³³⁾ を用いてボロン酸 **14** とカップリング反応を行うと 94% と収率良く進行した。



Conditions:

a) Pd(OAc)₂, (cHex)₂(biphenyl)P, K₃PO₄, toluene, 80 °C; b) allyl bromide **6**, tBuOK, THF, rt; c) DIBALH, toluene, -78 °C.

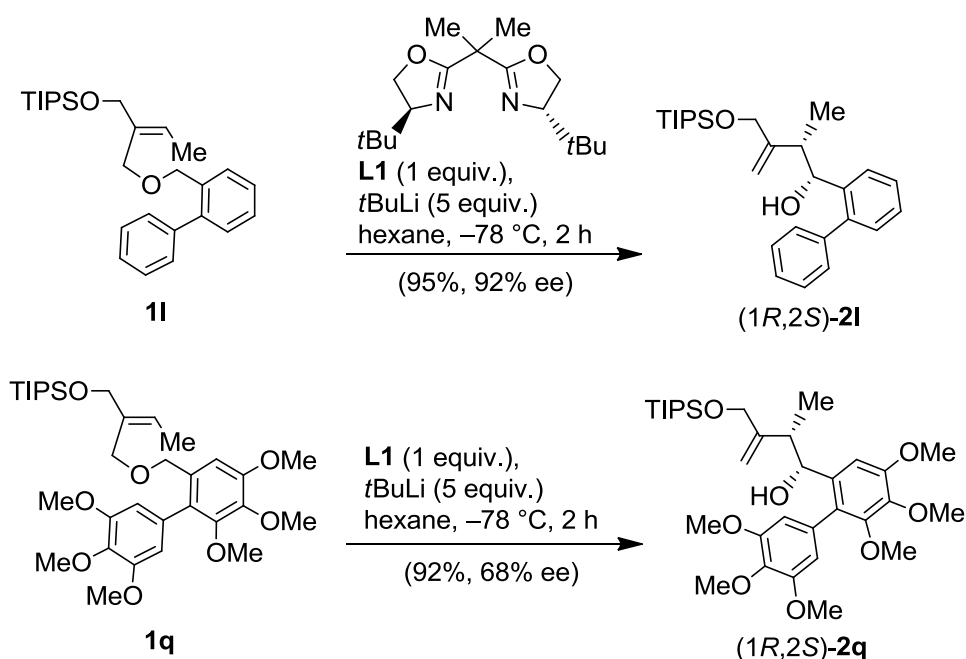
Scheme 45. Preparation of biarylmethyl ethers **1q-s**.

そこで、**20** と **14** のカップリング反応後、エステルを DAIBALH で還元することにより、ビアリアルメチルアルコール **21** を 2 工程 83% の収率に改善することができた。エステル体でカップリング後 **21** を収率良く得る同様の方法が、Buchwald らにより報告されている^{30b)}。

続いて、得られたビアリアルメチルアルコール **16**, **18**, **21** を、それぞれアシルブロミド **6** と THF 中 *t*BuOK を用いて反応させ、目的のビアリアルメチルエーテル **1q**, **1r**, **1s** を 71%、84%、66% の収率で得ることができた。

第二節 Eupomatilone 合成中間体におけるエナンチオ選択的 [2,3]-Wittig 転位反応の最適化

まず、モデル実験として、単純なビフェニル基質 **1l** を用いて反応を検討したところ、(*S,S*)-box-*t*Bu **L1** (1 当量) 存在下、ヘキサン中、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で *t*BuLi (5 当量) を作用させると、収率 95%、92% *ee* のエナンチオ選択性で (*1R,2S*)-**2l** が得られた。同条件を eupomatilone 2 の合成中間体である **1q** へ適用すると、(*1R,2S*)-**2q** が 92% と高収率で得られたが、エナンチオ選択性は 68% *ee*にとどまるという結果となった (Scheme 46)。

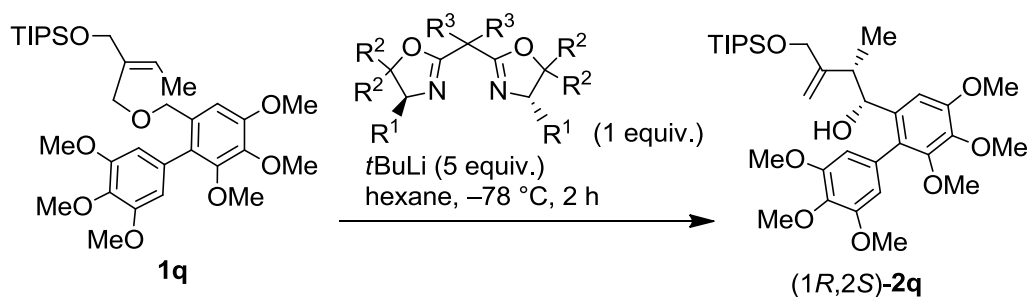


Scheme 46. Model study of the key step.

そこで、**1q** を用いて転位反応の最適化条件を検討することとした。

まず、使用する不斉配位子について再検討した (Table 13)。キラルビスオキサゾリンリガンドの R^1 置換基をイソプロピル基に変えた **L2** を用いるとエナンチオ選択性は 38% *ee* に低下した (entry 2)。そこで、 R^2 基または R^3 基に、よりかさ高い置換基を導入した配位子 **L4-6** を検討したが、反応性、選択性ともに大きく低下した (entries 3-5)。**L1** を凌ぐリガンドを見出せなかったため、引き続き **L1** を用いて条件を検討した。

Table 13. Effect of chiral ligands on the enantioselective [2,3]-Wittig rearrangement.

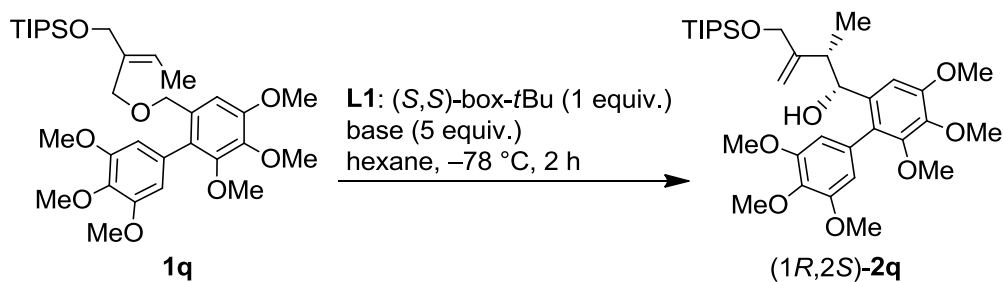


entry	bis(oxazoline) ligand	yield [%]	ee [%] ^[a]
1	L1 : (R ¹ = <i>t</i> Bu, R ² = H, R ³ = Me)	92	68
2	L2 : (R ¹ = <i>i</i> Pr, R ² = H, R ³ = Me)	72	38
3	L4 : (R ¹ = <i>t</i> Bu, R ² = H, R ³ = Et)	43	12
4	L5 : (R ¹ = <i>t</i> Bu, R ² = R ³ = Me)	0	–
5	L6 : (R ¹ = <i>i</i> Pr, R ² = R ³ = Me)	38	22

[a] Determined by chiral HPLC analysis.

次に、塩基について再度検討した (Table 14)。*t*BuLi から *s*BuLi や *n*BuLi へ変更すると、収率は低下するもののエナンチオ選択性の向上が見られた (entries 2 and 3)。*n*BuLi を用いて反応時間を 4 時間に延長させることにより、収率は 77% に向上し、77% ee のエナンチオ選択性で (1*R*,2*S*)-**2q** を得ることができた (entry 4)。

Table 14. Effect of base on the enantioselective [2,3]-Wittig rearrangement.

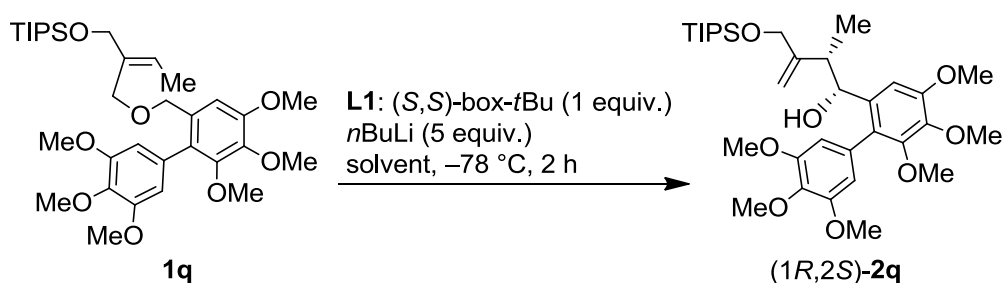


entry	base	yield [%]	ee [%] ^[a]
1	<i>t</i> BuLi	92	68
2	<i>s</i> BuLi	50	71
3	<i>n</i> BuLi	46	77
4 ^[b]	<i>n</i> BuLi	77	77

[a] Determined by chiral HPLC analysis. [b] The reaction was continued for 4 h.

そこで塩基を *n*BuLi に固定し、溶媒について検討した (Table 15)。反応系中での溶解性を改善する目的でトルエンを共溶媒として加えたところ、反応は 2 時間で完結し、収率は 92% に向上した (entry 2)。さらに、ヘキサン/エーテル (4:1) 溶媒を使用すると、収率が 98% に向上したのに加え、エナンチオ選択性も 89% *ee* に向上した (entry 3)。一方、溶媒をヘキサン/THF 系に変更すると、反応はほとんど進行せず、わずかに得られた転位体は 5% *ee* であった (entry 4)。また、ヘキサン/エーテル混合溶媒のエーテルの割合を増やしていくと、エナンチオ選択性は保持されるものの、反応性が低下した (entries 3, 5 and 6)。これらの検討により、最適溶媒としてヘキサン/エーテル (4:1) 混合溶媒を見出すことができた。

Table 15. Effect of solvent on the enantioselective [2,3]-Wittig rearrangement.



entry	solvent	yield [%]	<i>ee</i> [%] ^[a]
1 ^[b]	hexane	77	77
2	hexane/toluene (4:1)	92	80
3	hexane/ether (4:1)	98	89
4	hexane/THF (4:1)	7	5
5	hexane/ether (1:1)	83	89
6	ether	26	87

[a] Determined by chiral HPLC analysis. [b] The reaction was continued for 4 h.

最適化条件を用いて各種ビアリール基質で転位反応を検討した (Table 16)。Eupomatilone 5 の合成中間体である **1r** に適用したところ、反応時間を 2 時間から 4 時間に延長することにより、91% *ee* のエナンチオ選択性で (1*R*,2*S*)-**2r** を 74% の収率で得ることができた (entry 2)。次に、eupomatilone 1 の合成中間体である **1s** に適用したが、この基質では反応性が前の 2 つの基質に比べ非常に低下し、*n*BuLi を 10 当量使用しても、かなりの原料が回収された。塩基を *s*BuLi や *t*BuLi に変更しても収率、選択性は改善されなかった。条件検討の結果、反応時間を 8 時間に延長し、*n*BuLi を 10 当量、そして塩基を加えた後の溶媒の最終的な比率をヘキサン/エーテル (4:1) となるよう調製することにより、収率を 54% (基質 **1s** の回収を考慮して 77%) に改善し、(1*R*,2*S*)-**2r** を 88% *ee* のエナンチオ選択性で得ることができた (entry 3)。一方、単純なビフェニル体 **1l** を用い

て反応を行うと、エナンチオ選択性は 90% *ee* を示すものの、収率が 19% にとどまった (entry 4)。

これらの結果より、ビアリール環上の酸素官能基が転位反応の進行を促進し、eupomatilone の合成中間体 **1q-s** では、これまでよりも緩和な *n*BuLi 塩基を用いて反応が進行することが判明した。なお、ビアリール環上の酸素官能基により反応が活性化される機構については明らかとなっていない。

得られたアルコール **2q-s** の相対配置は、1 位と 2 位のメチンプロトンのカップリング定数が約 3 Hz と小さい値を示すことから *syn* であることを確認した。また、¹H および ¹³C NMR スペクトルにおいて、ビアリール環周辺の水素および炭素シグナルが 2 本ずつ観測されることから **2r** はアトロプ異性体として存在していることが判明した。なお、合成したアルコール **2q-s** の絶対配置を改良 Mosher 法により決定することを試みたが、 $\Delta\delta$ 値の分布が不規則となり、この段階での絶対配置の決定はできなかった³⁴⁾。このため、これまでの実験結果に基づき絶対配置を (1*R*,2*S*) と推定した。後にこれらを天然物へと導き、その結果から (1*R*,2*S*) と帰属した。また、転位体の *ee* はキラルカラムを用いた HPLC 分析により決定した。

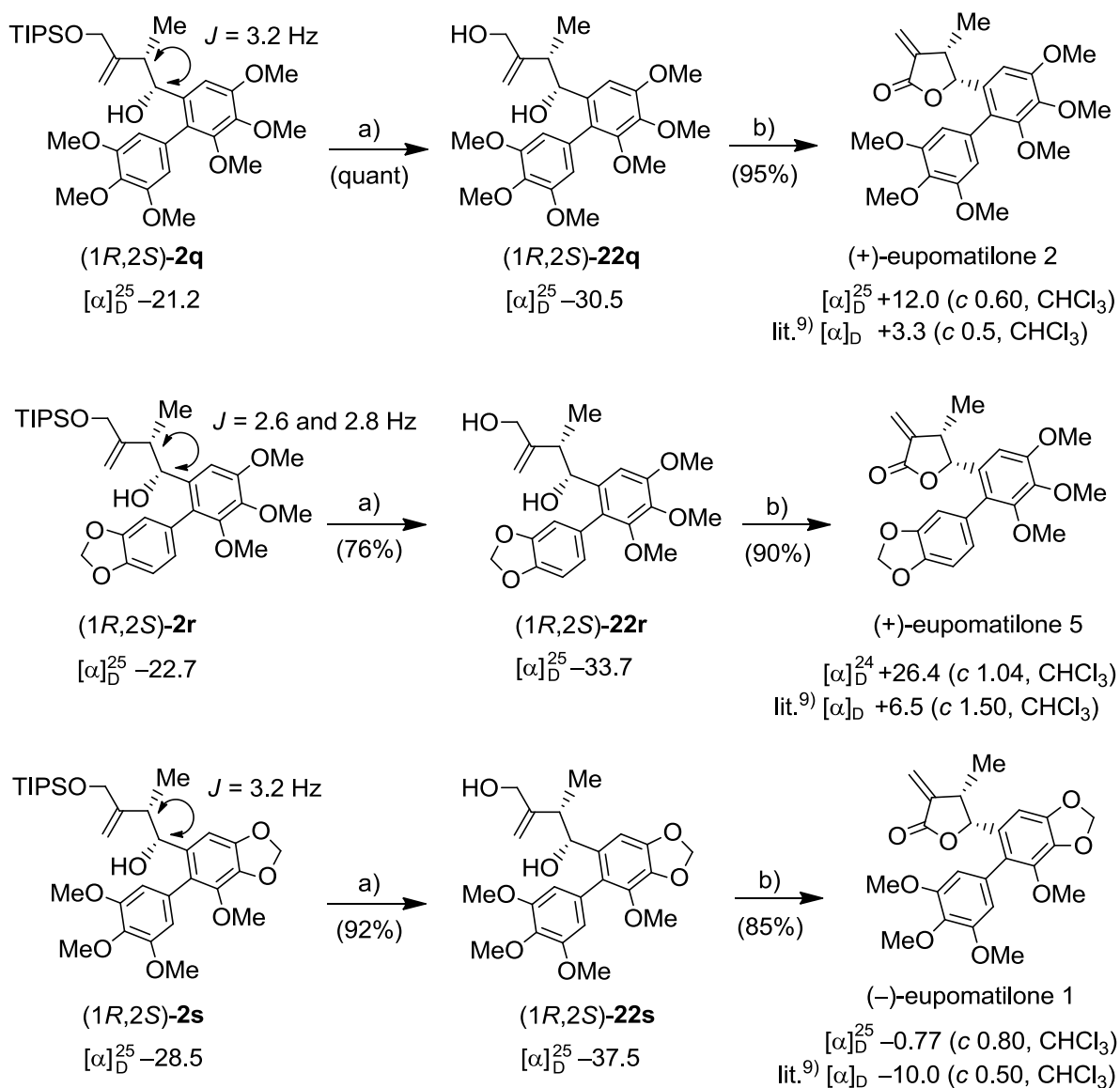
Table 16. Effect of biaryl substituent on the enantioselective [2,3]-Wittig reaction.

entry	substrate	Ar	product	yield [%]	<i>ee</i> [%] ^[a]
1	1q		2q	98	89
2 ^[b]	1r		2r	74	91
3 ^{[c],[d]}	1s		2s	54 ^[e]	88
4	1l		2l	19	90

[a] Determined by chiral HPLC analysis. [b] The reaction was continued for 4 h. [c] The reaction was continued for 8 h. [d] 10 equiv of *n*BuLi was used, and the final solvent ratio and the concentration of **1s** were same as entry 1. [e] 77% based on consumed **1s**.

第三節 (+)-Eupomatilone 2, 5 および (-)-eupomatilone 1 の合成

続いて転位反応により約 90% *ee* のエナンチオ選択性で得られた **2q-s** の eupomatilone への変換を行った (Scheme 47)。**2q-s** を TBAF により脱保護し、PhI(OAc)₂ を共酸化剤とした TEMPO 酸化を行ったところ³⁵⁾、ラクトン化は良好に進行し、(+)-eupomatilone 2, 5 および (-)-eupomatilone 1 をそれぞれ 2 行程 95%、68%、78% の収率で得ることができた。



Conditions:

a) TBAF, THF, rt. b) cat. TEMPO, PhI(OAc)₂, CH₂Cl₂, rt.

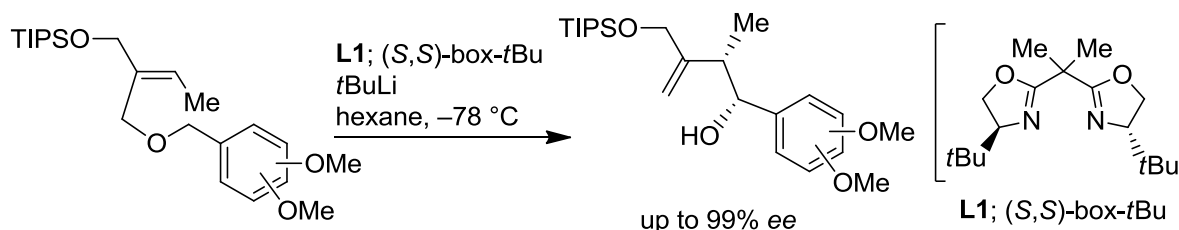
Scheme 47 . Asymmetric total synthesis of eupomatilones 1,2 and 5.

得られた eupomatilone 2, 5 および 1 の ^1H - および ^{13}C -NMR スペクトルデータは天然物と一致した⁹⁾。Eupomatilone 5 は文献に報告されているように、室温で 1:1 のアトロプ異性体として存在していることを確認した。また、比旋光度を文献値⁹⁾と比較すると、いずれの化合物においても符号が一致したが、我々の実測値の方が右旋寄りの値を示した (Scheme 47)。キラル HPLC 分析により、最終生成物の光学純度は転位体の時の純度を保っていることを確認した。

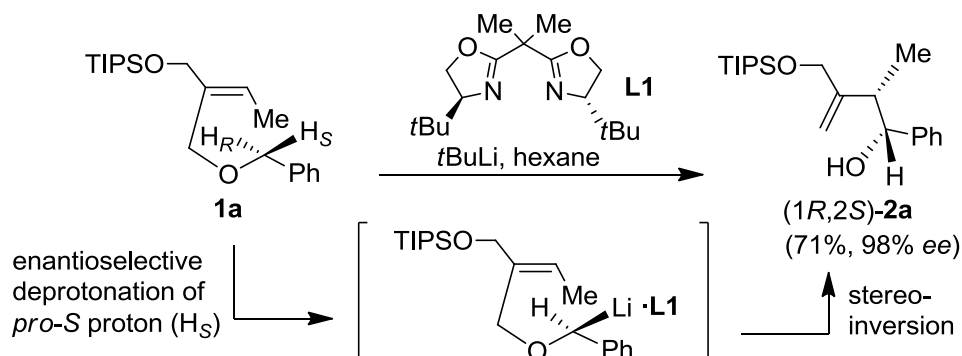
以上、エナンチオ選択的 [2,3]-Wittig 転位反応を鍵反応として、(+)-eupomatilone 2, 5 および (-)-eupomatilone 1 の立体化学を制御し、不斉全合成に成功した。本法は既知の合成法よりもジアステレオ選択性およびエナンチオ選択性いずれにおいても優れている。

結論

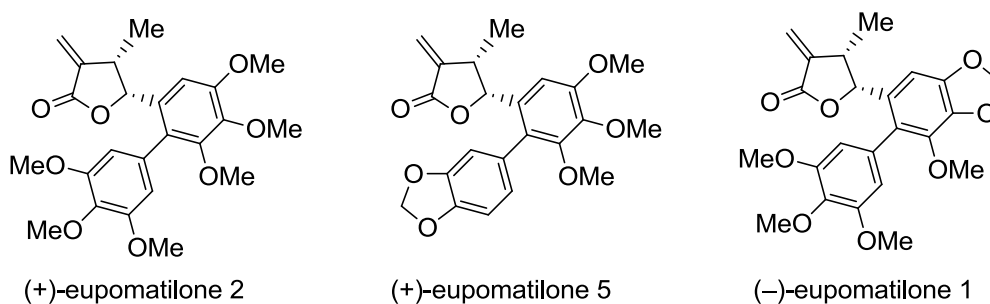
以上のように、生物活性を有するリグナン類の骨格構築への応用を目的として、非環状アリールメチルエーテル類のエナンチオ選択的 [2,3]-Wittig 転位反応を検討した結果、従来にない高いエナンチオ選択性で反応が進行する手法を見出し、光学活性なホモアリールアルコールを収率良く得ることに成功した。



また、キラルビスオキサゾリン配位子 **L1** [(*S,S*)-box-*t*Bu] が介在した本不斉転位反応の不斉誘起機構を反応速度同位体効果に基づく実験により検証した結果、**L1** 存在下では、*pro-S* プロトンのエナンチオ選択的な脱プロトン化後、その立体を高く保持したまま立体反転で転位が進行していることを明らかにした。



さらに、本反応を応用してリグナン類縁体の一種である eupomatilone の不斉合成を試みたところ、(+)-eupomatilone **2**、**5** および (-)-eupomatilone **1** の連続する不斉炭素を約 90% ee で構築できることを見出しそれらの不斉全合成に成功した。



謝辞

本研究に際し終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜りました前崎直容 大阪大谷大学薬学部教授に深く感謝致します。また、本研究の実施にわたり有益な御指導、御助言を頂きました広川美視 大阪大谷大学薬学部准教授に深く感謝致します。

学生の頃から本研究の論文審査に至るまで多大なる御指導と御鞭撻を賜りました恩師、宮田興子 神戸薬科大学教授に心より感謝致します。また、有機化学の魅力を教えてくださったり本研究分野に進むきっかけを与えてくださった内藤猛章 神戸薬科大学特別教授に心より感謝致します。

本研究の論文審査にあたり、有益な御助言と御指導を賜りました棚橋孝雄 神戸薬科大学教授、和田昭盛 神戸薬科大学教授、小林典裕 神戸薬科大学教授に深く感謝致します。

さらに本研究に際し、多大な御協力を頂きました守行美穂学士、吉岡勇輝学士、加藤千晴学士、倉田祐希学士、田中政俊学士、丸谷友美学士、三並知紘学士、小堀雄也学士、中司梨絵学士、水林誠学士、高田拓哉学士、山村健太学士をはじめ、大阪大谷大学薬学部医薬品化学講座の諸氏に感謝致します。

研究上の貴重な御助言を頂きました、宮下和之 大阪大谷大学薬学部教授、池尻昌宏 大阪大谷大学薬学部准教授、千原佳子 大阪大谷大学薬学部助教に感謝致します。また、討論に参加して頂き有益な御助言を頂きました上田昌史 神戸薬科大学准教授ならびに神戸薬科大学薬品化学研究室の皆様へ感謝致します。

本研究は全て大阪大谷大学薬学部にて行わせて頂きました。当時、文系を主体とした大学に新設された薬学部であったにも関わらず、数多くの理解を示し、快適な環境下で迅速に研究に取り組むことができるよう御尽力してくださいました、学校法人大谷学園役員の皆様ならびに大阪大谷大学教職員の皆様へ心より感謝致します。

最後にこれまでの生活を支え続けてくれた祖父 北村晋吾、父 故北村賢司、母 北村典子ならびに家族に心より感謝致します。

実験の部

本実験に際し、各反応は特記のない限りアルゴンまたは窒素気流下で行った。融点は柳本微量融点測定器を用いて測定し、すべて未補正である。旋光度は JASCO P-1020 デジタル旋光計を用い 589 nm で測定した。¹H NMR スペクトルは JEOL JNM-AL-400 型核磁気共鳴装置 (400 MHz) を使用し、TMS を内部標準 ($\delta = 0$ ppm) として CDCl₃ 中で測定した。¹³C NMR スペクトルは JEOL JNM-AL-400 型核磁気共鳴装置 (100 MHz) を使用し、CDCl₃ を内部標準 ($\delta = 77$ ppm) として CDCl₃ 中で測定した。²H NMR スペクトルは JEOL JNM-AL-400 型核磁気共鳴装置 (61 MHz) を使用し、CDCl₃ を内部標準 ($\delta = 7.26$ ppm) として CHCl₃ 中で測定した。分裂様式の記載は次のように表記した: broad = br, singlet = s, doublet = d, triplet = t, quartet = q, quintet = qn, multiplet = m. 赤外吸収 (IR) スペクトルは JASCO FT-6300 型赤外分光光度計を使用し、KBr を用いた拡散反射法により測定した。IR スペクトルは主なピークのみ記載した。質量分析 (MS) スペクトルは JEOL GC-Mate II 型質量分析装置を用いて測定した。カラムクロマトグラフィーの吸着剤としては、特に述べない限り Fuji Silysia Silica Gel BW-300 を用いた。薄層クロマトグラフィーには Merck Silica gel 60 F254 を用いた。抽出液は硫酸マグネシウムまたは硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、溶媒を減圧で留去した。

第一章第一節第一項の実験

(Z)-1-Bromo-2-(triisopropylsilyloxy)methyl-2-butene (6)

DIBAL (1.02 M in *n*-hexane, 58 mL, 57.0 mmol) was added to a solution of ester **5** (5.0 g, 25.9 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) with stirring at -20 °C under Ar. After stirring at the temperature for 1.2 h, the reaction was quenched with saturated aqueous Rochelle salt. Then, pH was adjusted to 4 with 2 M HCl and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined extracts were washed with water and brine prior to drying and solvent evaporation. The crude residue was used next step without purification. 2,6-Lutidine (3.05 g, 28.5 mmol) and TIPSOTf (7.81 g, 25.9 mmol) were added to a solution of the crude residue in CH₂Cl₂ (50 mL) with stirring at 0 °C, and the stirring was continued at room temperature for 15 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl, and the resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined extracts were washed with water and brine prior to drying and solvent evaporation. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel with hexane–EtOAc (95:5) to give **6** (6.95 g, 84% in two steps) as a colorless oil.

6: ¹H NMR (400 MHz) δ: 1.05–1.18 (m, 21H), 1.73 (dt, *J* = 7.0, 1.3 Hz, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.50 (qn, *J* = 1.3 Hz, 2H), 5.75 (qt, *J* = 7.0, 1.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz) δ: 12.0 (3C), 13.1, 18.0 (6C), 27.4, 65.0, 125.7, 136.3; IR (KBr) cm⁻¹: 1667; MS (CI) *m/z*: 321 [*M*+H]⁺; HRMS (CI) *m/z*: calcd for C₁₄H₃₀BrOSi: 321.1249, found: 321.1242 [*M*+H]⁺.

General procedure for the synthesis of benzylic ethers:

*t*BuOK (3.08 mmol) was added to a solution of **6** (1.40 mmol) and benzyl alcohol (2.80 mmol) in THF (10 mL) with stirring at room temperature under Ar. After the stirring was continued for 15 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined extracts were washed with water and brine prior to drying and solvent evaporation. The crude residue was purified by flash column chromatography on

silica gel with hexane–EtOAc (9:1) to give **1**.

(E)-1-Benzyloxy-2-(triisopropylsilyloxy)methyl-2-butene (1a)

Colorless oil: ^1H NMR (400 MHz) δ : 1.06–1.15 (m, 21H), 1.69 (br d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 4.09 (s, 2H), 4.25 (br s, 2H), 4.47 (s, 2H), 5.80 (br q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.25–7.34 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 12.0 (3C), 13.0, 18.0 (6C), 65.0, 65.5, 71.9, 123.7, 127.5, 127.7 (2C), 128.3 (2C), 135.9, 138.6; IR (KBr) cm^{-1} : 1495; MS (FAB) m/z : 349 $[M+H]^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{Si}$: 349.2563, found: 349.2556 $[M+H]^+$.

(E)-1-(4-Methoxybenzyloxy)-2-(triisopropylsilyloxymethyl)but-2-ene (1b)

Colorless oil: ^1H NMR (400 MHz) δ : 1.04–1.18 (m, 21H), 1.69 (br d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 4.24 (br s, 2H), 4.40 (s, 2H), 5.80 (br q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 12.0 (3C), 13.1, 18.1 (6C), 55.3, 64.7, 65.5, 71.6, 113.7 (2C), 123.7, 129.3 (2C), 130.7, 135.9, 159.1; IR (KBr) cm^{-1} : 1613, 1586, 1513; MS (FAB) m/z : 379 $[M+H]^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{Si}$: 379.2668, found: 379.2676 $[M+H]^+$.

(E)-1-(3-Methoxybenzyloxy)-2-(triisopropylsilyloxymethyl)but-2-ene (1c)

Colorless oil: ^1H NMR (400 MHz) δ : 1.06–1.18 (m, 21H), 1.70 (br d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 4.26 (br s, 2H), 4.45 (s, 2H), 5.81 (br q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.80–6.83 (m, 1H), 6.90–6.92 (m, 2H), 7.22–7.26 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 12.0 (3C), 13.0, 18.0 (6C), 55.1, 65.0, 65.4, 71.8, 112.8, 113.2, 119.9, 123.7, 129.3, 135.8, 140.2, 159.7; IR (KBr) cm^{-1} : 1601, 1587, 1490; MS (FAB) m/z : 379 $[M+H]^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{Si}$: 379.2669, found: 379.2657 $[M+H]^+$.

(E)-1-(2-Methoxybenzyloxy)-2-(triisopropylsilyloxymethyl)but-2-ene (1d)

Colorless oil: ^1H NMR (400 MHz) δ : 1.06–1.18 (m, 21H), 1.71 (br d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 4.26 (br s, 2H), 4.51 (s, 2H), 5.80 (br q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.24 (td, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 12.1 (3C), 13.0, 18.0 (6C), 55.3, 65.3, 65.5, 66.7, 110.1, 120.4, 123.4, 127.0, 128.4, 128.9, 136.1, 157.1; IR (KBr) cm^{-1} : 1604, 1590, 1494; MS (FAB) m/z : 379 [$M+\text{H}$] $^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{Si}$: 379.2669, found: 379.2668 [$M+\text{H}$] $^+$.

(E)-1-(3,4-Dimethoxybenzyloxy)-2-(triisopropylsilyloxymethyl)but-2-ene (1e)

Colorless oil: ^1H NMR (400 MHz) δ : 1.05–1.18 (m, 21H), 1.69 (br d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 4.25 (br s, 2H), 4.41 (s, 2H), 5.81 (br q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 12.0 (3C), 13.1, 18.0 (6C), 55.7, 55.9, 64.7, 65.5, 71.8, 110.9, 111.1, 120.3, 123.6, 131.2, 135.8, 148.5, 149.0; IR (KBr) cm^{-1} : 1593, 1517; MS (FAB) m/z : 409 [$M+\text{H}$] $^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{Si}$: 409.2774, found: 409.2756 [$M+\text{H}$] $^+$.

(E)-1-(3,5-Dimethoxybenzyloxy)-2-(triisopropylsilyloxymethyl)but-2-ene (1f)

Colorless oil: ^1H NMR (400 MHz) δ : 1.05–1.18 (m, 21H), 1.70 (br d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.78 (s, 6H), 4.08 (s, 2H), 4.26 (br s, 2H), 4.42 (s, 2H), 5.81 (br q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.38 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 12.0 (3C), 13.1, 18.0 (6C), 55.3 (2C), 65.0, 65.4, 71.9, 99.7, 105.3 (2C), 123.8, 135.8, 141.1, 160.8 (2C); IR (KBr) cm^{-1} : 1599; MS (FAB) m/z : 409 [$M+\text{H}$] $^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{Si}$: 409.2774, found: 409.2773 [$M+\text{H}$] $^+$.

(E)-1-(2,3-Dimethoxybenzyloxy)-2-(triisopropylsilyloxymethyl)but-2-ene (1g)

Colorless oil: ^1H NMR (400 MHz) δ : 1.05–1.18 (m, 21H), 1.71 (br d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 4.26 (br s, 2H), 4.53 (s, 2H), 5.80 (br q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.86 (dd,

$J = 7.9, 1.8 \text{ Hz, 1H}$), 6.99 (dd, $J = 7.7, 1.8 \text{ Hz, 1H}$), 7.04 (t, $J = 7.8 \text{ Hz, 1H}$); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 12.0 (3C), 13.1, 18.0 (6C), 55.8, 60.9, 65.4, 65.5, 66.8, 111.8, 121.2, 123.5, 123.9, 132.6, 136.0, 147.1, 152.6; IR (KBr) cm^{-1} : 1588, 1483; MS (FAB) m/z : 409 $[M+H]^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{Si}$: 409.2774, found: 409.2766 $[M+H]^+$.

(E)-1-(2,5-Dimethoxybenzyloxy)-2-(triisopropylsilyloxymethyl)but-2-ene (1h)

Colorless oil : ^1H NMR (400 MHz) δ : 1.05–1.18 (m, 21H), 1.72 (br d, $J = 7.0 \text{ Hz, 3H}$), 3.76 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.14 (s, 2H), 4.27 (br s, 2H), 4.49 (s, 2H), 5.81 (br q, $J = 7.0 \text{ Hz, 1H}$), 6.77–6.77 (m, 2H) 6.98 (d, $J = 2.0 \text{ Hz, 1H}$); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 12.0 (3C), 13.0, 18.0 (6C), 55.7, 55.9, 65.4, 65.4, 66.6, 111.3, 113.0, 114.4, 123.5, 128.2, 136.0, 151.2, 153.7; IR (KBr) cm^{-1} : 1593, 1500; MS (FAB) m/z : 409 $[M+H]^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{Si}$: 409.2774, found: 409.2782 $[M+H]^+$.

(E)-2-(Triisopropylsilyloxymethyl)-1-(3,4,5-trimethoxybenzyloxy)but-2-ene (1i)

Colorless oil : ^1H NMR (400 MHz) δ : 1.05–1.18 (m, 21H), 1.71 (br d, $J = 6.9 \text{ Hz, 3H}$), 3.83 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 4.10 (s, 2H), 4.27 (br s, 2H), 4.41 (s, 2H), 5.82 (br q, $J = 7.0 \text{ Hz, 1H}$), 6.57 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 12.0 (3C), 13.1, 18.0 (6C), 56.0 (2C), 60.8, 65.0, 65.4, 72.0, 104.6 (2C), 123.8, 134.3, 135.7, 137.3, 153.2 (2C); IR (KBr) cm^{-1} : 1591, 1507; MS (FAB) m/z : 439 $[M+H]^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{43}\text{O}_5\text{Si}$: 439.2880, found: 439.2896 $[M+H]^+$.

(Z)-1-Benzyloxy-2-(triisopropylsilyloxymethyl)but-2-ene (1j)

Colorless oil : NaH (ca. 60% in oil, 0.38 g, 9.59 mmol) was washed with hexane and suspended in hexane (24 mL). A solution of **7** ¹⁴ (1.24 g, 4.80 mmol) in THF (5mL) was added slowly to the suspension with stirring at 0 °C under Ar. After 30 min, benzyl bromide (0.68 mL, 5.76 mmol) and $n\text{Bu}_4\text{NI}$ (177 mg, 0.48 mmol) was added to the mixture with stirring at room temperature, and the stirring was continued at room temperature for 6 h. The reaction was quenched with saturated

aqueous NH_4Cl , and the resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined extracts were washed with saturated aqueous NH_4Cl , water, and brine prior to drying and solvent evaporation. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel with hexane–EtOAc (20:1→10:1) to give **1j** (1.13 g, 68%) as a colorless oil.

1j: ^1H NMR (400 MHz) δ : 1.04–1.16 (m, 21H), 1.70 (br d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 4.07 (br s, 2H), 4.34 (br s, 2H), 4.50 (s, 2H), 5.63 (br q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.25–7.34 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 12.0 (3C), 13.1, 18.0 (6C), 58.6, 72.1, 72.3, 124.5, 127.4, 127.7 (2C), 128.3 (2C) 136.5, 138.7; IR (KBr) cm^{-1} : 1496; MS (FAB) m/z : 349 [$M+\text{H}$] $^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{Si}$: 349.2563, found: 349.2550 [$M+\text{H}$] $^+$.

第一章第一節第二項の実験

General procedure for [2,3]-Wittig rearrangement of allyl benzyl ethers without a chiral ligand:

*t*BuLi (1.58 M in pentane, 1.29 mmol) was added dropwise to a solution of allyl benzyl ether **1** (0.129 mmol) in dry THF (0.65 mL) with stirring at -78 °C under Ar. The stirring was continued for 2 h at this temperature. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl , and the resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined extracts were washed with saturated aqueous NH_4Cl , water, and brine prior to drying and solvent evaporation. Purification by flash column chromatography on silica gel with hexane– Et_2O (10:1) to give **2**.

rac-(1*R*,2*S*)-2-Methyl-1-phenyl-3-(triisopropylsilyloxy)methyl-3-buten-1-ol (**2a**)

Colorless oil: ^1H NMR (400 MHz) δ : 0.99 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.06–1.18 (m, 21H), 2.60 (qd, $J = 7.1$, 4.0 Hz, 1H), 3.05 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.81 (dd, $J = 4.0$, 2.4 Hz, 1H), 4.98 (br s, 1H), 5.20 (br s, 1H), 7.21–7.36 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 12.0 (3C), 12.6, 18.0 (6C), 44.9, 66.0, 76.0, 112.5, 126.2 (2C), 126.9, 127.9 (2C), 143.0, 150.5; IR (KBr) cm^{-1} : 3409, 1650, 1603, 1494; MS (FAB) m/z : 349 $[M+H]^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{Si}$: 349.2563, found: 349.2562 $[M+H]^+$.

rac-(1*R*,2*S*)-1-(4-Methoxyphenyl)-2-methyl-3-(triisopropylsilyloxymethyl)but-3-en-1-ol (**2b**)

Colorless oil: ^1H NMR (400 MHz) δ : 1.02 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.05–1.16 (m, 21H), 2.54 (qd, $J = 7.1$, 4.6 Hz, 1H), 2.92 (br s, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.02 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.95 (br s, 1H), 5.18 (br s, 1H), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 11.9 (3C), 13.1, 18.0 (6C), 44.9, 55.2, 66.0, 76.0, 112.1, 113.3 (2C), 127.4 (2C), 135.2, 150.6, 158.6; IR (KBr) cm^{-1} : 3411, 1650, 1612, 1586, 1512; MS (FAB) m/z : 401 $[M+Na]^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{SiNa}$: 401.2488, found: 401.2495

$[M+Na]^+$.

***rac*-(1*R*,2*S*)-1-(3-Methoxyphenyl)-2-methyl-3-(triisopropylsilyloxymethyl)but-3-en-1-ol (2c)**

Colorless oil: ^1H NMR (400 MHz) δ : 0.99 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.05–1.16 (m, 21H), 2.60 (qd, $J = 7.1, 4.0$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.09 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 4.0, 2.0$ Hz, 1H), 5.00 (br s, 1H), 5.20 (br s, 1H), 6.77 (ddd, $J = 8.3, 2.6, 1.0$ Hz, 1H), 6.92–6.94 (m, 2H), 7.23 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 12.0 (3C), 12.5, 18.0 (6C), 44.8, 55.2, 66.0, 75.8, 111.8, 112.4, 112.5, 118.6, S6 128.9, 144.8, 150.5, 159.4; IR (KBr) cm^{-1} : 3412, 1650, 1601, 1586, 1487; MS (FAB) m/z : 379 $[M+H]^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{Si}$: 379.2669, found: 379.2677 $[M+H]^+$.

***rac*-(1*R*,2*S*)-1-(2-Methoxyphenyl)-2-methyl-3-(triisopropylsilyloxymethyl)but-3-en-1-ol (2d)**

Colorless oil: ^1H NMR (400 MHz) δ : 1.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.05–1.16 (m, 21H), 2.66 (qd, $J = 7.1, 4.4$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.10 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.97 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.02 (br s, 1H), 5.20 (br s, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.3, 0.6$ Hz, 1H), 6.94 (td, $J = 7.4, 0.6$ Hz, 1H), 7.21 (td, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 12.0 (3C), 12.7, 18.0 (6C), 42.2, 55.2, 65.6, 72.2, 110.1, 111.0, 120.4, 127.8 (2C), 131.1, 151.3, 156.0; IR (KBr) cm^{-1} : 3424, 1652, 1602, 1588, 1491; MS (FAB) m/z : 361 $[M+H-18]^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{Si}$: 361.2563, found: 361.2552 $[M+H-18]^+$.

***rac*-(1*R*,2*S*)-1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-methyl-3-(triisopropylsilyloxymethyl)but-3-en-1-ol (2e)**

Colorless oil: ^1H NMR (400 MHz) δ : 1.02 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.05–1.17 (m, 21H), 2.57 (qd, $J = 7.0, 4.4$ Hz, 1H), 2.97 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.05 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.97 (br s, 1H), 5.19 (br s, 1H), 6.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H),

6.87 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 11.9 (3C), 13.1, 18.0 (6C), 44.8, 55.8, 55.9, 66.1, 75.9, 109.6, 110.7, 112.2, 118.4, 135.7, 147.9, 148.6, 150.6; IR (KBr) cm^{-1} : 3525, 1650, 1606, 1594, 1516; MS (FAB) m/z : 391 $[M+H-18]^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{Si}$: 391.2669, found: 391.2683 $[M+H-18]^+$.

***rac*-(1*R*,2*S*)-1-(3,5-Dimethoxyphenyl)-2-methyl-3-(triisopropylsilyloxymethyl)but-3-en-1-ol (2f)**

Colorless oil: ^1H NMR (400 MHz) δ : 1.00 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.05–1.17 (m, 21H), 2.57 (qd, $J = 7.1, 3.8$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.78 (s, 6H), 4.09 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 3.8, 2.3$ Hz, 1H), 5.01 (br s, 1H), 5.21 (br s, 1H), 6.34 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 12.0 (3C), 12.5, 18.0 (6C), 44.7, 55.3 (2C), 66.0, 75.8, 99.0, 104.2 (2C), 112.4, 145.7, 150.6, 160.5 (2C); IR (KBr) cm^{-1} : 3414, 1651, 1598; MS (FAB) m/z : 409 $[M+H]^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{Si}$: 409.2774, found: 409.2772 $[M+H]^+$.

***rac*-(1*R*,2*S*)-1-(2,3-Dimethoxyphenyl)-2-methyl-3-(triisopropylsilyloxymethyl)but-3-en-1-ol (2g)**

Colorless oil: ^1H NMR (400 MHz) δ : 0.98 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.05–1.17 (m, 21H), 2.65 (qd, $J = 7.2, 4.1$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 4.16 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 5.02 (t, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.06 (br s, 1H), 5.22 (br s, 1H), 6.82 (dd, $J = 7.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 7.8, 2.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 12.0 (3C), 12.1, 18.0 (6C), 43.3, 55.7, 60.4, 65.6, 71.7, 111.0, 111.6, 119.6, 123.5, 136.6, 145.6, 151.1, 152.3; IR (KBr) cm^{-1} : 3423, 1650, 1600, 1586, 1478; MS (FAB) m/z : 409 $[M+H]^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{Si}$: 409.2774, found: 409.2757 $[M+H]^+$.

***rac*-(1*R*,2*S*)-1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-methyl-3-(triisopropylsilyloxymethyl)but-3-en-1-ol**

(2h)

Colorless oil : ^1H NMR (400 MHz) δ : 1.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.05–1.17 (m, 21H), 2.65 (qd, $J = 7.2, 4.1$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.11 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.93 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.03 (br s, 1H), 5.21 (br s, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 12.0 (3C), 12.5, 18.0 (6C), 42.2, 55.7 (2C), 65.6, 72.2, 111.1 (2C), 112.3, 113.8, 132.3, 150.3, 151.2, 153.5; IR (KBr) cm^{-1} : 3422, 1650, 1591, 1497; MS (FAB) m/z : 409 $[M+H]^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{Si}$: 409.2774, found: 409.2752 $[M+H]^+$.

rac*-(1*R*,2*S*)-2-Methyl-3-(triisopropylsilyloxymethyl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)but-3-en-1-ol*(2i)**

Colorless oil : ^1H NMR (400 MHz) δ : 1.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.05–1.17 (m, 21H), 2.61 (qd, $J = 7.1, 4.0$ Hz, 1H), 3.01 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 4.09 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.76 (dd, $J = 4.0, 2.2$ Hz, 1H), 5.01 (br s, 1H), 5.21 (br s, 1H), 6.59 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 12.0 (3C), 12.7, 18.0 (6C), 44.7, 56.1 (2C), 60.8, 66.1, 75.9, 103.2 (2C), 112.6, 136.8, 138.8, 150.6, 152.9 (2C); IR (KBr) cm^{-1} : 3501, 1651, 1592, 1508; MS (FAB) m/z : 421 $[M+H-18]^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{Si}$: 421.2774, found: 421.2769 $[M+H-18]^+$.

***rac*-(1*R*,2*R*)-2-Methyl-1-phenyl-3-(triisopropylsilyloxymethyl)but-3-en-1-ol [2j (*anti* isomer of 2a)]**

Colorless oil : ^1H NMR (400 MHz) δ : 0.90 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.09–1.22 (m, 21H), 2.53 (dq, $J = 8.8, 7.1$ Hz, 1H), 3.33 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 12.7, 0.7$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J = 8.8, 3.0$ Hz, 1H), 5.08 (br s, 1H), 5.28 (br s, 1H), 7.21–7.36 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 12.0 (3C), 17.5, 18.0 (6C), 46.6, 65.8, 78.2, 113.5, 126.9 (2C), 127.5, 128.2 (2C), 143.1, 150.1; IR (KBr) cm^{-1} : 3438, 1655, 1604, 1494; MS (FAB) m/z : 331 $[M+H-18]^+$; HRMS

(FAB) m/z : calcd for $C_{21}H_{35}OSi$: 331.2457, found: 331.2456 $[M+H-18]^+$.

(Z)-1-(4-Methoxyphenyl)-3-(triisopropylsilyloxymethyl)pent-3-en-2-ol (4b)

Colorless oil: 1H NMR (400 MHz) δ : 1.05–1.18 (m, 21H), 1.47 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.81 (dd, $J = 13.7, 6.6$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 13.7, 7.3$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.19 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.50 (br d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.78 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.50 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 11.8 (3C), 12.8, 18.0 (6C), 42.0, 55.2, 67.0, 71.5, 113.7 (2C), 124.1, 130.2 (2C), 130.7, 138.2, 158.1; IR (KBr) cm^{-1} : 3484, 1612, 1584, 1512; MS (FAB) m/z : 361 $[M+H-18]^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $C_{22}H_{37}O_2Si$: 361.2563, found: 361.2566 $[M+H-18]^+$

(Z)-1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-(triisopropylsilyloxymethyl)pent-3-en-2-ol (4e)

Colorless oil: 1H NMR (400 MHz) δ : 1.04–1.17 (m, 21H), 1.50 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.83 (dd, $J = 13.7, 6.3$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J = 13.7, 7.6$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.21 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.81 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.51 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 11.8 (3C), 12.9, 18.0 (6C), 42.4, 55.8, 55.9, 67.0, 71.3, 111.1, 112.6, 121.3, 123.9, 131.3, 138.4, 147.5, 148.7; IR (KBr) cm^{-1} : 3512, 1590, 1516; MS (EI) m/z : 408 $[M]^+$; HRMS (EI) m/z : calcd for $C_{23}H_{40}O_4Si$: 408.2696, found: 408.2702 $[M]^+$.

2-(4-Methoxybenzyloxymethyl)-3,4,4-trimethylpent-1-ene (8b)

Colorless oil: ^1H NMR (400 MHz) δ : 0.88 (s, 9H), 1.04 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.99 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.89 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.96 (br s, 1H), 5.21 (br s, 1H), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 16.0, 27.9 (3C), 33.6, 45.8, 55.2, 71.6, 74.3, 112.2, 113.7 (2C), 129.2 (2C), 130.6, 149.7, 159.1; IR (KBr) cm^{-1} : 1641, 1613, 1514; MS (CI) m/z : 263 $[M+H]^+$; HRMS (CI) m/z : calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$: 263.2011, found: 263.2016 $[M+H]^+$.

***rac*-(4*S*,5*R*)-5-(2-Methoxyphenyl)-4-methyl-3-methylenedihydrofuran-2(3*H*)-one (*syn*-3d)**

Tetrabutylammonium fluoride (1 M solution in THF, 0.21 mL, 0.21 mmol) was added to a solution of **2d** (*syn*) (25.9 mg, 0.068 mmol) in THF (0.68 mL) at room temperature under Ar and the stirring was continued for 2 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl , and the resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined extracts were washed with saturated aqueous NH_4Cl , water and brine prior to drying and solvent evaporation. The crude was purified by PTLC (SiO_2) with *n*-hexane–EtOAc (1:1) to give alcohol (15.2 mg, quant.) as a colorless oil. Catalytic TEMPO (1.1 mg, 0.0068 mmol), *n* Bu_4NI (2.53 mg, 0.0068 mmol), and *N*-chlorosuccinimide (27.4 mg, 0.21 mmol) was added to a mixture of the alcohol (15.2 mg, 0.068 mmol) in CH_2Cl_2 (0.3 mL), aqueous NaHCO_3 (0.5 M, 0.15 mL), and aqueous K_2CO_3 (0.05 M, 0.15 mL) with stirring at room temperature. The mixture was vigorously stirred at the temperature for 1.5 h. Then, the organic layer was separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The combined extracts were washed with brine prior to drying and solvent evaporation. The crude was purified by PTLC (SiO_2) with hexane–EtOAc (3:1) to give *syn*-**3d** (7.5 mg, 50%) as a colorless oil. The ^1H NMR spectra was identical with the reported value.^[16]

***rac*-(1*S*,2*S*)-1-(2-Methoxyphenyl)-2-methyl-3-(triisopropylsilyloxy)methyl-3-buten-1-ol (*anti*-2d)**

A catalytic amount of TPAP (4.8 mg, 0.0136 mmol) was added to a mixture of the alcohol **2d** (*syn*) (51.4 mg, 0.136 mmol), 4-methylmorpholine *N*-oxide (79.5 mg, 0.679 mmol), and 4Å molecular sieves in CH₂Cl₂–MeCN (9:1, 0.70 mL) with stirring at room temperature under Ar. The stirring was continued for 1.5 h. After diluted with CH₂Cl₂, the mixture was filtered through a pad of Celite[®] and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel with hexane–EtOAc (8:1) to give ketone (50.0 mg, 98%) as a colorless oil.

Ketone: ¹H NMR (400 MHz) δ: 0.97–1.11 (m, 21H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.15 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.16 (br s, 2H), 4.93 (s, 1H), 5.22 (br s, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.95 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.40 (ddd, *J* = 8.7, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz) δ: 12.0 (3C), 16.2, 18.0 (6C), 48.3, 55.4, 65.2, 110.5, 111.3, 120.6, 129.0, 130.4, 132.6, 148.0, 157.6, 203.8; IR (KBr) cm⁻¹: 1679, 1598, 1486; MS (FAB) *m/z*: 377 [*M*+H]⁺; HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₂₂H₃₇O₃Si: 377.2512, found: 377.2505 [*M*+H]⁺.

L-Selectride[®] (1.0 M in THF, 0.144 mL, 0.144 mmol) was added to a solution of the ketone (45.1 mg, 0.120 mmol) in THF (1.2 mL) with stirring at –78 °C under Ar. After 2.5 h, H₂O₂ (30% solution, 0.5 mL) and acetone (0.25 mL) were added to the mixture. Then, the mixture was allowed to warm to room temperature. After 1 h, the mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was extracted with Et₂O. The combined extracts were washed with brine prior to drying and solvent evaporation. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel with hexane–EtOAc (8:1) to give *anti*-**2d** (41.4 mg, 91%) as a colorless oil.

anti-**2d**: ¹H NMR (400 MHz) δ: 0.95 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.08–1.20 (m, 21H), 2.66 (qn, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.21 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.12 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 4.96 (dd, *J* = 8.3, 5.6 Hz, 1H), 5.01 (br s, 1H), 5.24 (br s, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.95 (td, *J* = 7.4, 0.7 Hz, 1H), 7.22 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz) δ: 12.0 (3C), 17.3, 18.0 (6C), 45.2, 55.3, 65.7, 72.2, 110.4, 112.4, 120.7, 127.6, 128.1,

131.6, 150.5, 156.8; IR (KBr) cm^{-1} : 3413, 1649, 1602, 1588, 1492; MS (FAB) m/z : 361 $[M+H-18]^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{Si}$: 361.2563, found: 361.2579 $[M+H-18]^+$.

***rac*-(4*S*,5*S*)-5-(2-Methoxyphenyl)-4-methyl-3-methylenedihydrofuran-2(3*H*)-one (*anti*-**3d**)**

The *anti*-**2d** was converted into the γ -lactone *anti*-**3d** (13.7 mg, 86% in two steps) as a colorless oil in the same manner that described for the procedure of compound *syn*-**3d**.

anti-**3d** : ^1H NMR spectra was identical with the reported value. ¹⁶⁾

第一章第二節第一項の実験

General procedure for asymmetric [2,3]-Wittig rearrangement of allyl benzyl ethers with a chiral ligand:

*t*BuLi (1.58 M in pentane, 1.14 mmol) was added to a solution of allyl benzyl ether **1** (0.114 mmol) and bis(oxazoline) **L1** (0.114 mmol) in dry hexane (0.57 mL) with stirring at -78 °C under Ar. The stirring was continued for 2 h at this temperature. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl , and the resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined extracts were washed with saturated aqueous NH_4Cl , water, and brine prior to drying and solvent evaporation. The crude was purified by PTLC (SiO_2) with hexane–EtOAc (6:1) to give (1*R*,2*S*)-**2**.

(1*R*,2*S*)-2-Methyl-1-phenyl-3-(triisopropylsilyloxy)methyl-3-buten-1-ol [(1*R*,2*S*)-**2a**]:

Colorless oil (98% *ee*) : $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -12.2$ (*c* 1.24, CHCl_3).

[Daicel Chiralcel OD-H, hexane:*i*PrOH = 98:2 (0.5 mL/min), 254 nm, t_{R} (major) = 5.93 min, t_{R} (minor) = 5.38 min]

(1*R*,2*S*)-1-(4-Methoxyphenyl)-2-methyl-3-(triisopropylsilyloxymethyl)but-3-en-1-ol

[(1*R*,2*S*)-**2b**]

Colorless oil (98% *ee*) : $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -11.5$ (*c* 0.92, CHCl_3).

[Daicel Chiralpak AS-H, hexane:*i*PrOH = 98:2 (0.5 mL/min), 254 nm, t_{R} (major) = 6.16 min, t_{R} (minor) = 7.80 min]

2-(Benzyloxymethyl)-3,4,4-trimethylpent-1-ene (**8a**)

Colorless oil : ^1H NMR (400 MHz) δ : 0.89 (s, 9H), 1.05 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.00 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.92 (dt, $J = 13.2, 1.1$ Hz, 1H), 4.00 (dt, $J = 13.2, 1.2$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H),

4.56 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.97 (br s, 1H), 5.23 (br s, 1H), 7.27–7.37 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 16.0, 27.9 (3C), 33.6, 45.8, 72.0, 74.6, 112.2, 127.5, 127.6 (2C), 128.3 (2C), 138.6, 149.6 ppm; IR (KBr) cm^{-1} : 1643, 1496; MS (CI) m/z : 233 $[M+H]^+$; HRMS (CI) m/z : calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}$: 233.1905, found: 233.1897 $[M+H]^+$.

第一章第二節第二項の実験

(E)-1-(2-Ethylbenzyloxy)-2-(triisopropylsilyloxymethyl)but-2-ene (1k)

Colorless oil: ^1H NMR (400 MHz) δ : 1.06–1.18 (m, 21H), 1.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.71 (br d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.69 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.25 (br s, 2H), 4.50 (s, 2H), 5.80 (br q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.14–7.26 (m, 3H), 7.32 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 12.0 (3C), 13.0, 15.1, 18.0 (6C), 25.2, 65.2, 65.5, 70.1, 123.6, 125.7, 127.9, 128.3, 129.0, 135.7, 135.9, 142.7; IR (KBr) cm^{-1} : 1490; MS (FAB) m/z : 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{O}_2\text{Si}$: 377.2876, found: 377.2866 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(E)-1-(2-Phenylbenzyloxy)-2-(triisopropylsilyloxymethyl)but-2-ene (1l)

Colorless oil: ^1H NMR (400 MHz) δ : 1.03–1.18 (m, 21H), 1.65 (br d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 4.01 (s, 2H), 4.21 (br s, 2H), 4.37 (s, 2H), 5.75 (br q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.26–7.54 (m, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 12.0 (3C), 13.0, 18.0 (6C), 65.3, 65.5, 70.0, 123.6, 127.1, 127.4, 127.5, 128.0 (2C), 129.2, 129.2 (2C), 129.9, 135.7, 135.8, 140.9, 141.8; IR (KBr) cm^{-1} : 1598; MS (FAB) m/z : 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{O}_2\text{Si}$: 425.2876, found: 425.2879 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(E)-1-Benzyloxy-2-(tert-butyltrimethylsilyloxymethyl)but-2-ene (1m)

2,6-Lutidine (1.27 mL, 10.9 mmol) and TBSOTf (1.74 mL, 10.0 mmol) were added to a solution of (Z)-2-(bromomethyl)but-2-en-1-ol (1.50g, 9.09 mmol) in CH_2Cl_2 (45 mL) with stirring at -20 °C. The reaction temperature was raised to room temperature and the stirring was continued for 15 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl , and the resulting mixture was extracted with CHCl_3 . The combined extracts were washed with saturated aqueous NH_4Cl , water, and brine prior to drying and solvent evaporation. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel with hexane–EtOAc (100:0→20:1) to give TBS ether (2.07 g, 82%) as a colorless oil.

TBS ether : ^1H NMR (400 MHz) δ : 0.10 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.73 (dt, $J = 7.0, 1.2$ Hz, 3H), 4.07 (s, 2H), 4.20 (qn, $J = 1.2$ Hz, 2H), 5.73 (qt, $J = 7.0, 1.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : -5.3 (2C), 13.1, 18.3, 25.9 (3C), 27.3, 64.9, 126.2, 136.2; IR (KBr) cm^{-1} : 1667; MS (CI) m/z : 279 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (CI) m/z : calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{BrOSi}$ (MH^+): 279.0779, found: 279.0787 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

*t*BuOK (1.74 g, 15.5 mmol) was added to a solution of the TBS ether (1.97 g, 7.05 mmol) and benzyl alcohol (1.52 g, 14.1 mmol) in THF (35 mL) with stirring at room temperature under Ar. The stirring was continued for 10 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and the mixture was extracted with EtOAc. The combined extracts were washed with saturated aqueous NH_4Cl , water, and brine prior to drying and solvent evaporation. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel with hexane–EtOAc (15:1) to give **1m** (1.69 g, 78%) as a colorless oil.

1m : ^1H NMR (400 MHz) δ : 0.06 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.68 (br d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.17 (br s, 2H), 4.48 (s, 2H), S5 5.76 (br q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.25–7.34 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : -5.34 (2C), 13.1, 18.4, 26.0 (3C), 64.9, 65.5, 72.0, 124.4, 127.5, 127.7 (2C), 128.3 (2C), 135.8, 138.6; IR (KBr) cm^{-1} : 1496; MS (FAB) m/z : 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{Si}$: 307.2093, found: 307.2086 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(Z)-1-Benzyloxy-2-(methoxymethyl)but-2-ene (1n)

Tetrabutylammonium fluoride (1 M solution in THF, 4.65 mL, 4.65 mmol) was added to a solution of **1m** (950 mg, 3.10 mmol) in THF (16 mL) at 0 °C under Ar and the stirring was continued for 2 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl , and the resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined extracts were washed with saturated aqueous NH_4Cl , water, and brine prior to drying and solvent evaporation. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel with *n*-hexane–EtOAc (3:1→2:1→1:1) to give alcohol (596 mg, quant.) as a colorless oil. *t*BuOK (405 mg, 3.61 mmol) was added to a solution of the alcohol (346 mg, 1.80 mmol) in THF (9.0 mL) with stirring at 0 °C under Ar. After 10 min,

MeI (0.13 mL, 2.71 mmol) was added to the mixture at 0 °C and the stirring was continued at the temperature. After 20 min, the mixture was stirred at room temperature for 4 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl, and the resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined extracts were washed with saturated aqueous NH₄Cl, water, and brine prior to drying and solvent evaporation. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel with hexane–EtOAc (5:1) to give **1n** (354 mg, 95%) as a colorless oil.

1n : ¹H NMR (400 MHz) δ: 1.70 (br d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.93 (br s, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 5.77 (br q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.25–7.35 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz) δ: 13.2, 57.9, 64.9, 72.1, 75.2, 127.5, 127.7 (2C), 127.8, 128.3 (2C), 133.7, 138.5; IR (KBr) cm⁻¹: 1496; MS (CI) *m/z*: 207 [*M*+H]⁺; HRMS (CI) *m/z*: calcd for C₁₃H₁₉O₂: 207.1385, found: 207.1397 [*M*+H]⁺.

(1R,2S)-1-(3-Methoxyphenyl)-2-methyl-3-(triisopropylsilyloxymethyl)but-3-en-1-ol

[(1R,2S)-2c]

Colorless oil (95% *ee*) : [α]_D²² –12.2 (*c* 0.73, CHCl₃).

[Daicel Chiralpak AS-H, hexane:*i*PrOH = 98:2 (0.5 mL/min), 254 nm, *t*_R (major) = 5.94 min, *t*_R (minor) = 6.73 min]

(1R,2S)-1-(2-Methoxyphenyl)-2-methyl-3-(triisopropylsilyloxymethyl)but-3-en-1-ol

[(1R,2S)-2d]

Colorless oil (42% *ee*).

[Daicel Chiralpak AD-H, hexane:*i*PrOH = 99:1 (1 mL/min), 254 nm, *t*_R (major) = 5.08 min, *t*_R (minor) = 3.96 min]

(1R,2S)-1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-methyl-3-(triisopropylsilyloxymethyl)but-3-en-1-ol

[(1R,2S)-2e]

Colorless oil (87% *ee*) : $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -12.2$ (*c* 0.85, CHCl_3).

[Daicel Chiralpak AD-H, hexane:*i*PrOH = 98:2 (1 mL/min), 254 nm, t_{R} (major) = 10.77 min, t_{R} (minor) = 9.35 min]

(1*R*,2*S*)-1-(3,5-Dimethoxyphenyl)-2-methyl-3-(triisopropylsilyloxymethyl)but-3-en-1-ol

[(1*R*,2*S*)-2*f*]

Colorless oil (85% *ee*) : $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -10.3$ (*c* 1.74, CHCl_3).

[Daicel Chiralpak AD-H, hexane:*i*PrOH = 99:1 (1 mL/min), 254 nm, t_{R} (major) = 9.43 min, t_{R} (minor) = 7.81 min]

(1*R*,2*S*)-1-(2,3-Dimethoxyphenyl)-2-methyl-3-(triisopropylsilyloxymethyl)but-3-en-1-ol

[(1*R*,2*S*)-2*g*]

Colorless oil (17% *ee*).

[Daicel Chiralcel OD-H, hexane:*i*PrOH = 99:1 (1 mL/min), 254 nm, t_{R} (major) = 9.69 min, t_{R} (minor) = 8.37 min]

(1*R*,2*S*)-1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-methyl-3-(triisopropylsilyloxymethyl)but-3-en-1-ol

[(1*R*,2*S*)-2*h*]

Colorless oil (22% *ee*).

[Daicel Chiralpak AS-H, hexane:*i*PrOH = 99:1 (0.5 mL/min), 254 nm, t_{R} (major) = 6.93 min, t_{R} (minor) = 7.76 min]

(1*R*,2*S*)-2-Methyl-3-(triisopropylsilyloxymethyl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)but-3-en-1-

ol [(1*R*,2*S*)-2*i*]

Colorless oil (85% *ee*) : $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -12.7$ (*c* 0.72, CHCl_3).

[Daicel Chiralpak AD-H, hexane:*i*PrOH = 95:5 (1 mL/min), 254 nm, t_{R} (major) = 6.92 min, t_{R}

(minor) = 5.08 min]

(1R,2S)-2-Methyl-1-phenyl-3-(triisopropylsilyloxymethyl)but-3-en-1-ol [(1R,2S)-2j]

Colorless oil (39% *ee*).

[Daicel Chiralpak AD-H, hexane:*i*PrOH:TFA = 99:1:0.1 (0.5 mL/min), 254 nm, t_R (major) = 8.49 min, t_R (minor) = 9.11 min]

(1R,2S)-1-(2-Ethylphenyl)-2-methyl-3-(triisopropylsilyloxymethyl)but-3-en-1-ol [(1R,2S)-2k]

Colorless oil (99% *ee*): $[\alpha]_D^{20} +2.61$ (*c* 1.40, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz) δ : 1.04 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.05–1.17 (m, 21H), 1.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.55–2.61 (m, 1H), 2.59 (dq, *J* = 14.8, 7.6 Hz, 1H), 2.75 (dq, *J* = 14.8, 7.6 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 0.98 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 5.06 (br s, 1H), 5.07 (dd, *J* = 3.2, 2.4 Hz, 1H), 5.19 (br s, 1H), 7.15–7.21 (m, 3H), 7.54 (dd, *J* = 5.2, 3.8 Hz 1H); ¹³C NMR (100 MHz) δ : 12.0 (3C), 12.1, 15.3, 18.0 (6C), 24.9, 43.5, 65.7, 71.9, 112.3, 125.5, 126.5, 127.0, 128.2, 140.2, 140.3, 151.2; IR (KBr) cm⁻¹: 3416, 1650, 1486; MS (FAB) *m/z*: 377 [*M*+H]⁺; HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₂₃H₄₁O₂Si: 377.2876, found: 377.2857 [*M*+H]⁺.

[Daicel Chiralpak AD-H, hexane:*i*PrOH = 98:2 (0.5 mL/min), 254 nm, t_R (major) = 5.90 min]

(1R,2S)-1-(2-Biphenyl)-2-methyl-3-(triisopropylsilyloxymethyl)but-3-en-1-ol [(1R,2S)-2l]

Colorless oil (92% *ee*): $[\alpha]_D^{21} -3.28$ (*c* 1.43, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz) δ : 0.86 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.01–1.09 (m, 21H), 2.17 (qd, *J* = 7.1, 2.9 Hz, 1H), 2.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 4.56 (br s, 1H), 4.95 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.04 (br s, 1H), 7.16 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.25–7.42 (m, 7H) 7.68 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz) δ : 11.0, 11.9 (3C), 18.0 (6C), 42.4, 64.9, 71.9, 111.2, 126.4, 126.6, 127.1, 127.2, 128.2 (2C), 129.2 (2C), 129.8, 139.8, 140.3, 141.4, 150.7; IR (KBr) cm⁻¹: 3417, 1650, 1598; MS (FAB) *m/z*: 425 [*M*+H]⁺; HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₂₇H₄₁O₂Si: 425.2876, found: 425.2863 [*M*+H]⁺.

[Daicel Chiralcel OD-H, hexane:*i*PrOH = 98:2 (0.5 mL/min), 254 nm, t_R (major) = 6.75 min, t_R (minor) = 5.48 min]

(1*R*,2*S*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-2-methyl-1-phenylbut-3-en-1-ol (2m)

Colorless oil (91% *ee*): $[\alpha]_D^{22}$ -7.30 (*c* 0.36, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz) δ : 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.98 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.60 (qd, *J* = 7.1, 3.9 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 3.9, 2.2 Hz, 1H), 4.98 (br s, 1H), 5.15 (br s, 1H), 7.23 (tt, *J* = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.30–7.37 (m, 4H); ¹³C NMR (100 MHz) δ : -5.5 , -5.4 , 12.4, 18.3, 25.9 (3C), 45.1, 65.8, 76.0, 112.9, 126.2 (2C), 126.9, 127.9 (2C), 143.0, 150.4; IR (KBr) cm⁻¹: 3420, 1651, 1604, 1494; MS (FAB) *m/z*: 307 [*M*+H]⁺; HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₁₈H₃₁O₂Si: 307.2093, found: 307.2095 [*M*+H]⁺.

[Daicel Chiralpak AS-H, hexane:*i*PrOH = 98:2 (0.5 mL/min), 254 nm, t_R (major) = 5.14 min, t_R (minor) = 5.55 min]

(1*R*,2*S*)-3-(Methoxymethyl)-2-methyl-1-phenylbut-3-en-1-ol (2n)

Colorless oil (29% *ee*): ¹H NMR (400 MHz) δ : 0.98 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.66 (qd, *J* = 7.1, 3.7 Hz, 1H), 3.19 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.76 (dd, *J* = 12.0, 0.7 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 12.0, 1.0 Hz, 1H), 4.81 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.07 (br s, 1H), 5.17 (br s, 1H), 7.22–7.37 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz) δ : 12.2, 45.3, 57.9, 75.0, 76.0, 115.3, 126.1 (2C), 126.9, 127.9 (2C), 142.9, 147.9 IR (KBr) cm⁻¹: 3418, 1649, 1603 1494; MS (FAB) *m/z*: 189 [*M*+H–18]⁺; HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₁₃H₁₇O: 189.1279, found: 189.1277 [*M*+H–18]⁺.

[Daicel Chiralpak AS-H, hexane:*i*PrOH = 98:2 (0.5 mL/min), 254 nm, t_R (major) = 10.19 min, t_R (minor) = 12.88 min]

(1*R*,2*S*)-2,3-dimethyl-1-phenylbut-3-en-1-ol (2o)

2o (63% *ee*) : ¹H and ¹³C NMR spectral data were with the reported value.³⁶⁾

[Daicel Chiralpak AD-H, hexane:*i*PrOH = 98:2 (0.5 mL/min), 254 nm, *t*_R (major) = 11.46 min, *t*_R (minor) = 10.54 min]

(1*R*,2*S*)-2-methyl-1-phenylbut-3-en-1-ol (2p)

2p (38% *ee*) : ¹H and ¹³C NMR spectral data were identical with the reported value.^{3c)}

[Daicel Chiralpak AS-H, hexane:*i*PrOH = 98:2 (0.5 mL/min), 254 nm, *t*_R (major) = 9.65 min, *t*_R (minor) = 11.96 min]

(3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-Dimethyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one [(3*R*,4*S*,5*R*)-9i]

Compound (1*R*,2*S*)-**2i** was converted into unsaturated γ -lactone (13.7 mg, 66% in two steps) as a colorless oil in the same manner that described for the procedure of compound *syn*-**3d**. A solution of the unsaturated γ -lactone (13.7 mg, 0.049 mmol) in toluene (0.50 mL) was hydrogenated in the presence of Rh(PPh₃)₃Cl (45.5 mg, 0.049 mmol) under hydrogen (1 atm) at room temperature. The mixture was stirred for 1 d and the solvent was evaporated. The residue was purified by PTLC with hexane–EtOAc (2:1) to give (3*R*,4*S*,5*R*)-**9i** (8.0 mg, 58%) as a colorless oil.

(3*R*,4*S*,5*R*)-**9i** : [α]_D²¹ +67.3 (*c* 0.34, CHCl₃) [lit.²⁰ [α]_D²¹ +57.1 (*c* 0.2, CHCl₃)]. ¹H NMR spectral data was identical with the reported value.²⁰⁾

第二章第一節の実験

(*R*)- α -Deuteriobenzyl alcohol [(*R*)-**13a-d**]

TPAP (56 mg, 0.16 mmol) was added to a mixture of α,α -dideuteriobenzyl alcohol **11a** (1.76 g, 16.0 mmol), 4A molecular sieves (8.0 g), and NMO (2.88 g, 24.0 mmol) in CH₂Cl₂ (56 mL) with stirring at rt under Ar and the whole was stirred at the temperature for 16 h. After diluted with CH₂Cl₂, the mixture was filtered through a pad of Celite and the filtrate was washed with 10% HCl, water, saturated aqueous NaHCO₃, and brine prior to drying and solvent evaporation. The crude was used without further purification because of instability of the product for air oxidation to give benzaldehyde- α -*d* **12a** (1.70 g) as a grey oil.

A 1 M THF solution of catecholborane (24.0 mL, 24.0 mmol) was added dropwise to a mixture of (*S*)-2-methyl-CBS-oxazaborolidine (1 M toluene solution) (4.96 mL, 4.96 mmol) and **12a** (1.70 g) in a mixed solvent of toluene–methylcyclohexane–CH₂Cl₂ (2:2:1, v/v) (178 mL) with stirring at –78 °C. After the mixture was stirred for 3.5 h at this temperature, 4 M HCl in AcOEt (3 mL) and MeOH (19 mL) were added to the mixture. The mixture was washed with 1 M NaOH aqueous solution prior to drying and solvent evaporation. The residue was chromatographed on silica gel eluting with hexane–EtOAc (3:1) to give (*R*)-**13a-d** (1.15 g, 66% in two steps) as a colorless oil (94% *ee*).

(*R*)-**13a-d**: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -1.35$ (*c* 0.57, CHCl₃) [lit.²² $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -1.4$ (*c* 3.0, CHCl₃)]; ¹H NMR (400 MHz) δ : 1.70 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 4.68 (br s, 1H), 7.26–7.42 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz) δ : 64.3 (t, *J*(C,D)=21.5 Hz), 126.8 (2C), 127.3, 128.3 (2C), 140.7; IR (KBr) cm⁻¹: 3308, 2135, 1496; MS (EI) *m/z*: 109 [*M*]⁺; HRMS (EI) *m/z*: calcd for C₇H₇DO: 109.0638, found: 109.0635 [*M*]⁺.

(S)- α -Deuteriobenzyl alcohol [(S)-13a-d]

The compound was synthesized in a similar manner that as described in (*R*)-**13a-d**. The spectral data was identified with those of the (*R*)-enantiomer.

Colorless oil (93% *ee*) : $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +1.37$ (*c* 0.57, CHCl₃) [lit.²² $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +1.4$ (*c* 3.0, CHCl₃)].

(R)- α -Deuterio-2-methoxybenzyl alcohol [(R)-13d-d]

TPAP (53 mg, 0.15 mmol) was added to a mixture of α,α -dideuterio-2-methoxybenzyl alcohol **9d** (2.09 g, 14.9 mmol), 4A molecular sieves (7.5 g), and NMO (2.62 g, 22.4 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) with stirring at rt under Ar and the whole was stirred at the temperature for 2.5 h. NMO (175 mg, 1.5 mmol) was added to the solution and the additional stirring was continued to 1.5 h. After diluted with CH₂Cl₂, the mixture was filtered through a pad of Celite and the filtrate was washed with 10% HCl, water, saturated NaHCO₃, and brine prior to drying and solvent evaporation. The crude was chromatographed on silica gel eluting with hexane–EtOAc (5:1) to give 2-methoxybenzaldehyde- α -d **12d** (1.79 g, 88%) as a colorless oil.

(*S*)-Ru(OAc)₂(binap) (105 mg, 0.124 mmol) and aqueous 0.2 N HCl solution (3.1 mL, ca. 5 eq to Ru) were added to a solution of **12d** (568mg, 4.14 mmol) in THF–MeOH (4:1) (20 mL). The mixture was stirring at room temperature for 24 h under H₂ at 0.4 MPa. Then, the solution was poured to water and organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic layer was washed with brine prior to drying and solvent evaporation. The residue was chromatographed on silica gel eluting with hexane–EtOAc (3:1 → 2:1) to give (*R*)-**13d-d** (558 mg, 97%) as a pale yellowish green oil (90% *ee*).

(*R*)-**13d-d** : $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -1.6$ (*c* 3.14, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz) δ : 2.30 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.67 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.26–7.31 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz) δ : 55.2, 61.7 (t, *J*(C,D) = 22.3 Hz), 110.2, 120.6, 128.7, 128.9, 129.0, 157.4; IR (KBr) cm⁻¹: 3341, 2131, 1603, 1492; MS (EI) *m/z*: 139 [*M*]⁺; HRMS (EI) *m/z*: calcd for C₈H₉DO₂: 139.0736, found: 139.0743 [*M*]⁺.

(S)- α -Deuterio-2-methoxybenzyl alcohol [(S)-13d-d]

The compound was synthesized in a similar manner that as described in (*R*)-**11d-d**. The spectral data was identified with those of the (*R*)-enantiomer.

Pale yellowish green oil (90% *ee*) : $[\alpha]_D^{22} +1.6$ (*c* 3.14, CHCl₃).

General procedure of synthesis of substrates for [2,3]-Wittig rearrangement:

*t*BuOK (438 mg, 3.90 mmol) was added to a solution of benzyl alcohol (*R*)- or (*S*)-**13-d** (3.00 mmol) and bromide **6** (3.30 mmol) in dry THF (20 mL) with stirring at rt under Ar. After the stirring was continued for 1 d, the reaction was quenched with saturated NH₄Cl. The mixture was partitioned between EtOAc and water. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layer was washed with water and brine prior to drying and solvent evaporation. The residue was chromatographed on silica gel with hexane–EtOAc (50:1) to give ether (*R*)- or (*S*)-**1-d**.

(R,E)-1-[α -Deuterio(benzyl)oxy]-2-(triisopropylsilyloxymethyl)but-2-ene [(R)-1a-d]

Colorless oil : ¹H NMR (400 MHz) δ : 0.90–1.20 (m, 21H), 1.69 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 4.09 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 5.80 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.23–7.37 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz) δ : 12.0 (3C), 13.0, 10.0 (6C), 64.9, 65.5, 71.6 (t, *J*_(C,D) = 21.5 Hz), 123.7, 127.5, 127.7 (2C), 128.3 (2C), 135.8, 138.5; IR (KBr) cm⁻¹: 2116, 1495; MS (FAB) *m/z*: 350 [*M*+H]⁺; HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₂₁H₃₆DO₂Si: 350.2626, found: 350.2653 [*M*+H]⁺.

(S,E)-1-[α -Deuterio(benzyl)oxy]-2-(triisopropylsilyloxymethyl)but-2-ene [(S)-1a-d]

Colorless oil : The ¹H and ¹³C NMR spectral data was identical to those of the (*R*)-enantiomer.

(R,E)-1-[α -Deuterio(2-methoxybenzyl)oxy]-2-(triisopropylsilyloxymethyl)but-2-ene [(R)-1d-d]

Colorless oil : ^1H NMR (400 MHz) δ : 1.06–1.19 (m, 21H), 1.71 (br d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 4.26 (br s, 2H), 4.49 (s, 1H), 5.80 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H), 6.94 (td, $J = 7.4, 0.9$ Hz, 1H), 7.25 (td, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.4, 1.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 12.0 (3C), 13.0, 18.0 (6C), 55.3, 65.3, 65.5, 66.3 (t, $J_{\text{(C,D)}} = 21.5$ Hz), 110.1, 120.4, 123.4, 127.0, 128.5, 128.9, 136.1, 157.1; IR (KBr) cm^{-1} : 2119, 1603, 1492; MS (FAB) m/z : 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{DO}_3\text{Si}$: 380.2731, found: 380.2750 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(*S,E*)-1-[α -Deuterio(2-methoxybenzyl)oxy]-2-(triisopropylsilyloxymethyl)but-2-ene

[(*S*)-1d-*d*]

Colorless oil : The ^1H and ^{13}C NMR spectral data were identified to those of the (*R*)-enantiomer.

General procedure for preparation of MTPA esters of 13a-*d*:

(*R*)- or (*S*)-MTPACl (0.200 mmol) was added to a solution of (*S*)- or (*R*)-**13a-*d*** (0.100 mmol) in pyridine (0.33 mL) with stirring at rt. The stirring was continued for 1.5 h at this temperature. *N,N*-dimethyl-1,3-propanediamine (0.200 mmol) was added, and after 10 min of standing, the solvent was evaporated. The residue was purified by PTLC with hexane–EtOAc (6:1) to give (*S*)- or (*R*)-MTPA ester of (*S*)- or (*R*)-**13a-*d***.

(*S*)- α -Deuteriobenzyl (*S*)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate [(*S*)-MTPA ester of (*S*)-13a-*d*]

Colorless oil : ^1H NMR (400 MHz) δ : 3.51 (q, $J = 1.2$ Hz, 3H), 5.35 (s, 1H), 7.31–7.38 (m, 8H), 7.45 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H); ^2H NMR (61 MHz, CHCl_3) δ : 5.33 (br s, 1D).

(*S*)- α -Deuteriobenzyl (*R*)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate [(*R*)-MTPA ester of (*S*)-13a-*d*]

Colorless oil: ^1H NMR (400 MHz) δ : 3.51 (q, $J = 1.2$ Hz, 3H), 5.30 (s, 1H), 7.31–7.38 (m, 8H), 7.45 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H); ^2H NMR (61 MHz, CHCl_3) δ : 5.37 (br s, 1D).

(*R*)- α -Deuteriobenzyl (*S*)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate [(*S*)-MTPA ester of (*R*)-13a-*d*]

Colorless oil: ^1H and ^2H NMR spectra was identical with (*R*)-MTPA ester of (*S*)-13a-*d*.

(*R*)- α -Deuteriobenzyl (*R*)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate [(*R*)-MTPA ester of (*R*)-13a-*d*]

Colorless oil: ^1H and ^2H NMR spectra was identical with (*S*)-MTPA ester of (*S*)-13a-*d*.

General procedure for preparation of MTPA esters of 13d-*d*:

(*R*)- or (*S*)-MTPACl (0.080 mmol) was added to a solution of (*S*)- or (*R*)-13d-*d* (0.053 mmol) in pyridine (0.18 mL) with stirring at rt. After the mixture was stirred for 2 h at the temperature, saturated NaHCO_3 was added to the mixture. The mixture was washed with 2M HCl aqueous solution, water, and brine prior to drying and solvent evaporation. The residue was purified by PTLC with hexane–EtOAc (5:1) to give (*S*)- or (*R*)-MTPA ester of (*S*)- or (*R*)-13d-*d*.

(*S*)- α -Deuterio-2-methoxybenzyl (*S*)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate [(*S*)-MTPA ester of (*S*)-13d-*d*]

Colorless oil: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -38.6$ (c 1.11, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz) δ : 3.54 (q, $J = 1.1$ Hz, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.40 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.27–7.39 (m, 5H), 7.51 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H); ^2H NMR (61 MHz, CHCl_3) δ : 5.37 (br s, 1D).

(*S*)- α -Deuterio-2-methoxybenzyl (*R*)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate [(*R*)-MTPA ester of (*S*)-13d-*d*]

Colorless oil : $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +37.9$ (*c* 1.08, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz) δ : 3.54 (q, $J = 1.1$ Hz, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.33 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.27–7.39 (m, 5H), 7.51 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H); ^2H NMR (61 MHz, CHCl_3) δ : 5.43 (br s, 1D).

(*R*)- α -Deuterio-2-methoxybenzyl (*S*)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate

[(*S*)-MTPA ester of (*R*)-13d-*d*]

Colorless oil : $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -37.3$ (*c* 0.92, CHCl_3); ^1H and ^2H NMR spectra was identical with (*R*)-MTPA ester of (*S*)-13d-*d*.

(*R*)- α -Deuterio-2-methoxybenzyl (*R*)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate

[(*R*)-MTPA ester of (*R*)-13d-*d*]

Colorless oil : $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +37.5$ (*c* 0.84, CHCl_3); ^1H and ^2H NMR spectra was identical with (*S*)-MTPA ester of (*S*)-13d-*d*.

第二章第二節の実験

General procedure of [2,3]-Wittig rearrangement:

*t*BuLi (1.58 M in pentane, 1.27 mmol) was added to a solution of allyl benzyl ether (*R*)- or (*S*)-**1-d** (0.127 mmol) and **L1** (0.127 mmol) in dry hexane (0.64 mL) with stirring at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under Ar. The stirring was continued for 2 h at this temperature. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and allowed to warm to room temperature. The resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined extracts were washed with saturated aqueous NH_4Cl , water, and brine prior to drying and solvent evaporation. The crude was purified by PTLC (SiO_2) with hexane–EtOAc (7:1) to give **2-d**.

(*1R,2S*)-1-Deuterio-2-methyl-1-phenyl-3-(triisopropylsilyloxymethyl)but-3-en-1-ol

[(*1R,2S*)-**2a-d**]

Colorless oil (97% *ee*): $[\alpha]_{\text{D}}^{27} -11.7$ (*c* 1.45, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz) δ : 0.99 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.05–1.16 (m, 21H), 2.60 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.04 (s, 1H), 4.08 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.98 (br s, 1H), 5.20 (br s, 1H), 7.21–7.37 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 11.9 (3C), 12.5, 18.0 (6C), 44.8, 66.0, 75.5 (t, $J_{\text{C,D}} = 21.5$ Hz), 112.6, 126.2 (2C), 126.9, 127.9 (2C), 142.9, 150.5 IR (KBr) cm^{-1} : 3411, 2129, 1651, 1603, 1494; MS (FAB) m/z : 350 $[M+\text{H}]^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{DO}_2\text{Si}$: 350.2626, found: 350.2612 $[M+\text{H}]^+$.

[Daicel Chiralcel OD-H, hexane:*i*PrOH = 98:2 (0.5 mL/min), 254 nm, t_{R} (major) = 7.75 min, t_{R} (minor) = 8.59 min]

(*1R,2S*)-1-Deuterio-1-(2-methoxyphenyl)-2-methyl-3-(triisopropylsilyloxymethyl)but-3-en-1-ol [(*1R,2S*)-**2d-d**]

Colorless oil (61% *ee*): $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -6.2$ (*c* 0.46, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz) δ : 1.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.06–1.16 (m, 21H), 2.65 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.00 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.10 (d, $J = 13.6$ Hz,

1H), 4.19 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.21 (td, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 12.0 (3C), 12.7, 18.0 (6C), 42.1, 55.2, 65.6, 71.8 (t, $J_{\text{(C,D)}} = 22.3$ Hz), 110.1, 111.0, 120.4, 127.8, 127.8, 131.0, 151.3, 156.1 IR (KBr) cm^{-1} : 3423, 2163, 1650, 1602, 1491; MS (FAB) m/z : 380 $[M+H]^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{DO}_3\text{Si}$: 380.2731, found: 380.2744 $[M+H]^+$.

[Daicel Chiralpak AD-H, hexane:*i*PrOH = 99:1 (1.0 mL/min), 254 nm, t_{R} (major) = 5.68 min, t_{R} (minor) = 5.01 min]

第三章第一節の実験

(3',4,4',5,5',6-Hexamethoxybiphenyl-2-yl)methanol (**16**)

Pd(OAc)₂ (20 mg, 0.0093 mmol, 1.0 mol%), 2-(dicyclohexylphosphino)biphenyl (65 mg, 0.186 mmol, 2.0 mol%), 2-bromo-3,4,5-trimethoxybenzylic alcohol **15**³²⁾ (2.57 g, 9.30 mmol), 3,4,5-trimethoxyboronic acid **14** (2.97 g, 14.0 mmol), and K₃PO₄ (3.95 g, 18.6 mmol) were placed in an oven-dried three-necked flask. After the flask was evacuated and backfilled with Ar, dry toluene (26 mL) was added to the mixture. The suspension was then sonicated, evacuated, and backfilled with Ar, and this cycle was repeated three times. The entire flask was then heated at 80–90 °C with stirring for 10 h. After cooling, the reaction mixture was diluted with ether and washed with 1N NaOH. The aqueous layer was extracted twice with ether, and the combined organic layers were washed with brine prior to drying and solvent evaporation. The residue was chromatographed on silica gel with hexane–EtOAc (1:2) to give **16** (2.57 g, 76%) as a colorless oil.

16 : ¹H NMR (400 MHz) δ: 1.63 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.44 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 6.48 (s, 2H), 6.90 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz) δ: 56.00, 56.04 (2C), 60.83, 60.85, 61.22, 63.00, 106.95, 107.05 (2C), 127.86, 131.41, 134.48, 136.93, 141.43, 151.23, 152.83 (2C), 152.87; IR (KBr) cm⁻¹: 3496, 3066, 1584; MS (FAB): *m/z*: 365 [*M*+H]⁺; HRMS (FAB): *m/z*: calcd for C₁₉H₂₅O₇: 365.1600, found: 365.1583 [*M*+H]⁺.

(4,5,6-Trimethoxy-3',4'-methylenedioxybiphenyl-2-yl)methanol (**18**)

Compound **18** was prepared from **15** and boronic acid **17** in a similar manner as described for the procedure of the compound **16**.

Colorless oil : ¹H NMR (400 MHz) δ: 1.64 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.41 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 6.03 (s, 2H), 6.69 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 1.6 Hz,

1H), 6.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 56.01, 60.87, 61.05, 63.05, 101.02, 106.93, 108.09, 110.51, 123.19, 127.55, 129.45, 134.72, 141.49, 146.72, 147.41, 151.47, 152.84; IR (KBr) cm^{-1} : 3469, 3068, 1598; MS (FAB) m/z : 319 $[M+H]^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_6$: 319.1182, found: 319.1194 $[M+H]^+$.

(3',4',5',6-Tetramethoxy-4,5-methylenedioxybiphenyl-2-yl)methanol (21)

The biaryl ester was prepared from bromoester **20**³³⁾ and boronic acid **14** in a similar manner as described for the procedure of the compound **16**. Yield 94%.

Colorless needles : Mp 88–89 °C (ether); ^1H NMR (400 MHz) δ : 0.94 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.83 (9H, s), 3.89 (s, 3H), 3.98 (q, $J = 7.1$ Hz, 3H), 6.05 (s, 2H), 6.45 (s, 2H), 7.03 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 13.58, 56.01 (2C), 60.02, 60.77 (2C), 101.81, 104.23, 106.91 (2C), 126.48, 129.87, 132.20, 137.07, 139.82, 140.90, 148.20, 152.52 (2C), 167.89; IR (KBr) cm^{-1} : 1711, 1611, 1583; MS (FAB) m/z : 391 $[M+H]^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_8$: 391.1393, found: 391.1388 $[M+H]^+$.

DIBAL (1 M in hexane, 3.67 mL, 3.67 mmol) was added dropwise to a solution of the the biaryl ester (550 mg, 1.41 mmol) in toluene (15 mL) at -78 °C under Ar and the mixture was stirred at this temperature for 1.5 h. The reaction was then quenched with saturated aqueous Rochelle salt, and the mixture was stirred for 50 min. The mixture was filtrated through Celite[®]. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined extracts were washed with brine prior to drying and solvent evaporation. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel with hexane–EtOAc (1:1) to give **21** (433 mg, 88%) as a colorless prisms.

21 : Mp 107–108 °C (ether); ^1H NMR (400 MHz) δ : 1.49 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 4.35 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 5.99 (2H, s), 6.45 (s, 2H), 6.78 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 55.96 (2C), 59.88, 60.72, 62.81, 101.07, 102.80, 107.22 (2C), 127.31, 131.31, 133.42, 136.25, 136.90, 140.85, 148.45, 152.73 (2C); IR (KBr) cm^{-1} : 3471, 1618, 1583; MS

(FAB) m/z : 349 $[M+H]^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $C_{18}H_{21}O_7$: 349.1287, found: 349.1307 $[M+H]^+$; Anal. Calcd for $C_{18}H_{20}O_7$: C, 62.06; H, 5.79. Found: C, 62.16; H, 5.74.

General procedure for Williamson ether synthesis:

*t*BuOK (2.67 mmol) was added to a solution of benzyl alcohol **16** or **18** or **21** (1.98 mmol) and bromide **6** (1.98 mmol) in dry THF (10 mL) with stirring at r.t. under Ar. After continued stirring for 1 d, the reaction was quenched with saturated NH_4Cl . The mixture was partitioned between EtOAc and water. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water and brine prior to drying and solvent evaporation. The residue was chromatographed on silica gel with hexane–EtOAc (4:1) to give ether **1**.

(*E*)-1-[(3',4,4',5,5',6-Hexamethoxybiphenyl-2-yl)methoxy]-2-(triisopropylsilyloxymethyl)but-2-ene (**1q**)

Colorless powder : Mp 51–52 °C (hexane). 1H NMR (400 MHz) δ : 1.00–1.10 (m, 21H), 1.64 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 3.899 (s, 3H), 3.903 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.23 (m, 2H), 5.76 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.87 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 11.98 (3C), 13.01, 17.97 (6C), 55.88, 56.02 (2C), 60.86 (2C), 61.19, 65.38, 65.41, 69.63, 107.13, 107.20 (2C), 123.57, 128.31, 131.53, 132.32, 135.67, 136.89, 141.39, 151.10, 152.68 (2C), 152.77; IR (KBr) cm^{-1} : 1583; MS (FAB) m/z : 605 $[M+H]^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $C_{33}H_{52}O_8Si$: 605.3510, found: 605.3500 $[M+H]^+$; Anal. Calcd for $C_{33}H_{52}O_8Si$: C, 65.53; H, 8.67. Found: C, 65.30; H, 8.52.

(*E*)-2-(Triisopropylsilyloxymethyl)-1-[(4,5,6-trimethoxy-3',4'-methylenedioxybiphenyl-2-yl)methoxy]but-2-ene (**1r**)

Colorless oil : 1H NMR (400 MHz) δ : 0.90–1.20 (m, 21H), 1.66 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.62 (s,

3H), 3.887 (s, 3H), 3.894 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 5.76 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.00 (2H, s), 6.69 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 12.00 (3C), 13.03, 18.00 (6C), 55.87, 60.86, 60.99, 65.33, 65.50, 69.84, 100.93, 107.27, 107.84, 110.67, 123.38, 123.69, 128.02, 129.62, 132.50, 135.72, 141.42, 146.55, 147.19, 151.30, 152.67; IR (KBr) cm^{-1} : 3067, 1598; MS (FAB) m/z : 559 $[M+H]^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{O}_7\text{Si}$: 559.3091, found: 559.3059 $[M+H]^+$.

(*E*)-1-[(3',4',5',6-Tetramethoxy-4,5-methylenedioxybiphenyl-2-yl)methoxy]-2-(triisopropylsilyloxymethyl)but-2-ene (1s)

Colorless oil : ^1H NMR (400 MHz) δ : 0.90–1.20 (m, 21H), 1.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 5.74 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 6.44 (s, 2H), 6.76 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 11.98 (3C), 12.983, 17.97 (6C), 56.01 (2C), 59.98, 60.82, 65.17, 65.45, 69.66, 101.11, 103.29, 107.41 (2C), 123.56, 127.89, 131.23, 131.48, 135.80, 136.37, 136.93, 140.81, 148.48, 152.66 (2C); IR (KBr) cm^{-1} : 1618, 1583; MS (FAB) m/z : 589 $[M+H]^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{49}\text{O}_8\text{Si}$: 589.3197, found: 589.3177 $[M+H]^+$.

第三章第二節の実験

General procedure for the [2,3]-Wittig rearrangement with a chiral ligand:

*n*BuLi (1.6 M in hexane, 2.00 mmol) was added dropwise to a suspension of ether **1** (0.40 mmol) and bis(oxazoline) ligand **L1** (0.40 mmol) in a mixture of dry hexane (1.6 mL) and dry ether (0.4 mL) with stirring at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under Ar. The stirring was continued at this temperature for 2 h. The reaction was then quenched with saturated NH_4Cl , and the mixture was partitioned between EtOAc and water. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water and brine prior to drying and solvent evaporation. The residue was chromatographed on silica gel with hexane–EtOAc (1:1) to give alcohol (1*R*,2*S*)-**2**.

(1*R*,2*S*)-1-(3',4,4',5,5',6-Hexamethoxybiphenyl-2-yl)-2-methyl-3-[(triisopropylsilyloxy)methyl]but-3-en-1-ol [(1*R*,2*S*)-**2q**]

Colorless oil (89% *ee*): $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -21.2$ (*c* 0.72, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz) δ : 0.96 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.00–1.10 (m, 21H), 2.35 (qd, $J = 7.1, 3.2$ Hz, 1H), 3.50 (br, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.93 (s, 3H), 4.03 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.77 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz) δ : 11.16, 11.86 (3C), 17.85 (6C), 43.80, 55.93, 55.97, 56.16, 60.77, 60.84, 61.25, 65.09, 72.61, 105.74, 106.59, 108.01, 113.05, 127.31, 131.92, 136.39, 136.94, 140.86, 150.51, 150.96, 152.39, 152.79, 153.00; IR (KBr) cm^{-1} : 3477, 3097, 1586; MS (FAB) m/z : 605 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{O}_8\text{Si}$: 605.3510, found: 605.3528 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Anal. Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{O}_8\text{Si}$: C, 65.53; H, 8.67. Found: C, 65.58; H, 8.62.

[Daicel Chiralpak AD-H, hexane:*i*PrOH = 98:2 (1 mL/min), 254 nm, t_{R} (major) = 15.3 min, t_{R} (minor) = 11.4 min].

rac-**2q** (340 mg, 85%) as a colorless powder. Mp 94–95 $^{\circ}\text{C}$ (hexane).

(1R,2S)-2-Methyl-3-[(triisopropylsilyloxy)methyl]-1-(4,5,6-trimethoxy-3',4'-methylenedioxy-biphenyl-2-yl)but-3-en-1-ol (2r)

Colorless oil (91% *ee*, 1:1 Mixture of rotamers) : $[\alpha]_D^{25} -22.7$ (*c* 0.80, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz) δ : 0.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 1.5H), 0.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 1.5H), 0.98–1.14 (21H, m), 2.18 (qd, *J* = 7.2, 2.8 Hz, 0.5H), 2.25 (qd, *J* = 7.2, 2.6 Hz, 0.5H), 2.83 (s, 0.5H), 2.89 (s, 0.5H), 3.61 (s, 1.5H), 3.62 (s, 1.5H), 3.70 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 1.5H), 3.89 (s, 1.5H), 3.92 (s, 3H), 4.67 (d, *J* = 2.6 Hz, 0.5H), 4.71 (s, 1H), 4.77 (d, *J* = 2.8 Hz, 0.5H), 5.11 (d, *J* = 1.5 Hz, 0.5H), 5.13 (d, *J* = 1.2 Hz, 0.5H), 5.96–6.20 (m, 2H), 6.64 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 0.5H), 6.67–6.71 (m, 1H), 6.72 (d, *J* = 1.5 Hz, 0.5H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.5H), 6.86 (d, *J* = 7.9 Hz, 0.5H), 7.00 (s, 0.5H), 7.01 (s, 0.5H); ¹³C NMR (100 MHz) δ : 11.01, 11.87 (1.5C), 11.89 (1.5C), 17.87 (3C), 17.90 (3C), 42.29 (0.5C), 42.57 (0.5C), 55.95, 60.79, 60.97 (0.5C), 61.08 (0.5C), 64.84 (0.5C), 64.98 (0.5C), 71.51 (0.5C), 71.62 (0.5C), 100.98, 105.69 (0.5C), 105.75 (0.5C), 107.91 (0.5C), 108.18 (0.5C), 110.19 (0.5C), 111.20 (0.5C), 111.40 (0.5C), 111.45 (0.5C), 122.73 (0.5C), 124.08 (0.5C), 126.72 (0.5C), 126.84 (0.5C), 129.86 (0.5C), 129.94 (0.5C), 136.29 (0.5C), 136.33 (0.5C), 140.86 (0.5C), 140.90 (0.5C), 146.49 (0.5C), 146.56 (0.5C), 147.37 (0.5C), 147.48 (0.5C), 150.58 (0.5C), 150.65 (0.5C), 151.18 (0.5C), 151.23 (0.5C), 152.36; IR (KBr) cm⁻¹: 3494, 3097, 1586; MS (FAB) *m/z*: 581 [*M*+Na]⁺; HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₃₁H₄₆O₇SiNa: 581.2911, found: 581.2912 [*M*+H]⁺.

[Daicel Chiralpak AD-H, hexane:*i*PrOH = 98:2 (1 mL/min), 254 nm, *t*_R (major) = 8.12 min, *t*_R (minor) = 9.45 min].

(1R,2S)-2-Methyl-1-(3',4',5',6-tetramethoxy-4,5-methylenedioxybiphenyl-2-yl)-3-[(triisopropylsilyloxy)methyl]but-3-en-1-ol (2s)

*n*BuLi (1.65 M in hexane) (1.95 mL, 3.20 mmol) was added dropwise to a suspension of ether **1s** (180 mg, 0.32 mmol) and bis(oxazoline) ligand **L1** (95 mg, 0.32 mmol) in a mixture of dry

hexane (0.25 mL) and dry ether (0.30 mL) with stirring at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under Ar. The stirring was continued at this temperature for 8 h. The regular work-up and purification afforded **2s** in 54% yield (77% based on consumed **1s**).

Colorless oil (88% *ee*) : $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -28.5$ (*c* 0.69, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz) δ : 0.95 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.95–1.15 (21H, m), 2.32 (qd, $J = 7.1, 3.2$ Hz, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.80 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.01 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.66 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 6.38 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 11.49, 11.88 (3C), 17.87 (6C), 43.77, 55.98, 56.15, 59.99, 60.83, 65.15, 72.93, 101.00, 101.77, 106.77, 108.28, 112.78, 126.76, 131.88, 135.57, 135.77, 137.02, 140.76, 148.26, 150.53, 152.76, 153.07; IR (KBr) cm^{-1} : 3519, 1618, 1582; MS (FAB) m/z : 611 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_8\text{SiNa}$: 611.3016, found: 611.3038 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[Daicel Chiralpak AD-H, hexane:*i*PrOH = 95:5 (1 mL/min), 254 nm, t_{R} (major) = 5.18 min, t_{R} (minor) = 11.15 min].

第三章第三節の実験

General procedure for TIPS deprotection :

TBAF (1 M solution in THF, 1.54 mmol) was added to a solution of (1*R*,2*S*)-**2** (0.51 mmol) in THF (5 mL) at rt under Ar with stirring for 2 h. The reaction was then quenched with saturated aqueous NH₄Cl, and the mixture was partitioned between EtOAc and water. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined extracts were washed with saturated aqueous NH₄Cl, water, and brine prior to drying and solvent evaporation. The crude residue was purified by flash column chromatography on silica gel with hexane–EtOAc (1:2) to give (1*R*,2*S*)-**22**.

(1*R*,2*S*)-1-(3',4,4',5,5',6-Hexamethoxybiphenyl-2-yl)-2-methyl-3-methylenebutane-1,4-diol [(1*R*,2*S*)-**22q**]

Colorless oil : $[\alpha]_D^{26} -30.5$ (*c* 0.54, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz) δ : 0.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.41 (qd, *J* = 7.0, 2.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.70 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.60 (s, 1H), 4.77 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 6.44 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz) δ : 10.53, 43.21, 55.91, 56.02, 56.14, 60.71, 60.80, 61.18, 64.12, 72.32, 105.63, 106.65, 108.12, 113.12, 127.05, 131.85, 136.26, 136.85, 140.77, 150.77, 150.81, 152.30, 152.80, 152.95; IR (KBr) cm⁻¹: 3450, 3070, 1583; MS (FAB) *m/z*: 471 [*M*+Na]⁺; HRMS (FAB) *m/z*: calcd for C₂₄H₃₂O₈: 471.1995, found: 471.1985 [*M*+Na]⁺.

(1*R*,2*S*)-2-Methyl-3-methylene-1-(4,5,6-trimethoxy-3',4'-methylenedioxybiphenyl-2-yl)-butane-1,4-diol [(1*R*,2*S*)-**22r**]

Colorless oil (1:1 Mixture of rotamers) : $[\alpha]_D^{25} -33.7$ (*c* 0.89, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz) δ :

0.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 1.5H), 0.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 1.5H), 2.28-2.46 (1H, m), 3.617 (s, 1.5H), 3.624 (s, 1.5H), 3.71 (d, $J = 13.0$ Hz, 0.5H), 3.72 (d, $J = 13.0$ Hz, 0.5H), 3.82 (d, $J = 13.0$ Hz, 0.5H), 3.84 (d, $J = 13.0$ Hz, 0.5H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.61 (br s, 0.5H), 4.62 (br s, 0.5H), 4.71 (d, $J = 3.2$ Hz, 0.5H), 4.79 (d, $J = 3.2$ Hz, 0.5H), 4.97 (br s, 0.5H), 4.98 (br s, 0.5H), 6.00 (s, 2H), 6.66 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 0.5H), 6.67 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 0.5H), 6.70 (d, $J = 1.6$ Hz, 0.5H), 6.71 (d, $J = 1.6$ Hz, 0.5H), 6.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.5H), 6.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.5H), 6.99 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 10.94 (0.5C), 11.01 (0.5C), 42.70 (0.5C), 42.95 (0.5C), 56.00, 60.82, 60.99 (0.5C), 61.09 (0.5C), 64.49, 72.18 (0.5C), 72.33 (0.5C), 101.01, 105.63 (0.5C), 105.68 (0.5C), 108.00 (0.5C), 108.21(0.5C), 110.23 (0.5C), 111.49 (0.5C), 112.96 (0.5C), 113.11 (0.5C), 122.75 (0.5C), 124.16 (0.5C), 126.82 (0.5C), 126.88 (0.5C), 129.75 (0.5C), 129.84 (0.5C), 136.46, 140.97 (0.5C), 141.01 (0.5C), 146.56 (0.5C), 146.62 (0.5C), 147.45 (0.5C), 147.52 (0.5C), 150.89 (0.5C), 150.92 (0.5C), 151.18 (0.5C), 151.23 (0.5C), 152.40; IR (KBr) cm^{-1} : 3359, 3070, 1597; MS (FAB) m/z : 425 $[M+\text{Na}]^+$. HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{Na}$ 425.1576, found 425.1582 $[M+\text{Na}]^+$.

(1R,2S)-2-Methyl-3-methylene-1-(3',4',5',6-tetramethoxy-4,5-methylenedioxybiphenyl-2-yl)-butane-1,4-diol [(1R,2S)-22s]:

Colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -37.5$ (c 0.85, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz) δ : 0.95 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.38 (dq, $J = 7.1, 3.4$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.823 (s, 3H), 3.828 (s, 3H), 3.847 (s, 3H), 3.897 (s, 3H), 4.64 (s, 1H), 4.67 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 6.40 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.90 (br s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 11.02, 43.10, 56.14, 56.24, 60.00, 60.91, 64.45, 72.27, 101.06, 101.51, 106.84, 108.43, 112.90, 126.56, 131.84, 135.35, 135.78, 137.08, 140.75, 148.32, 150.91, 152.89, 153.17, 170.71; IR (KBr) cm^{-1} : 3353, 1618, 1583; MS (FAB) m/z : 455 $[M+\text{Na}]^+$. HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_8\text{Na}$ 455.1682, found: 455.1683 $[M+\text{Na}]^+$.

General procedure for TEMPO oxidation:

TEMPO (0.043 mmol) and $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (0.47 mmol) were added to a solution of diol (0.43 mmol) in dry CH_2Cl_2 (2.2 mL) with stirring at rt under Ar. After continued stirring at rt for 1 h, additional $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (0.68 mmol) was added to the mixture. The entire mixture was then stirred at rt for 3.5 h. Next, the mixture was diluted with CHCl_3 , and the resulting solution was stirred with saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Thereafter, the organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with CHCl_3 . The combined organic layers were washed with saturated NaHCO_3 and brine prior to drying over Na_2SO_4 and solvent evaporation. The residue was chromatographed on silica gel with hexane–EtOAc (2:1) to give eupomatilone.

(+)-Eupomatilone 2

Pale yellow oil (89% *ee*) : $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +12.0$ (*c* 0.60, CHCl_3) [lit.⁹ $[\alpha]_{\text{D}} +3.3$ (*c* 0.5, CHCl_3)]. ^1H NMR (400 MHz) δ : 0.84 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 2.88 (qn, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 5.52 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 16.86, 38.31, 56.12, 56.16, 56.25, 60.88, 60.92, 61.37, 79.26, 104.86, 106.42, 107.42, 122.07, 127.64, 129.86, 131.02, 137.28, 140.90, 141.90, 151.25, 152.98, 153.06, 153.24, 170.14; IR (KBr) cm^{-1} : 3097, 1767, 1664, 1592; MS (FAB) *m/z*: 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (FAB) *m/z*: calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_8$: 445.1862, found: 445.1853 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Daicel Chiralpak AD-H, hexane:*i*PrOH = 85:15 (1 mL/min), 254 nm, t_{R} (major) = 6.18 min, t_{R} (minor) = 5.48 min].

(+)-Eupomatilone 5

Colorless oil (91% *ee*, 1:1 Mixture of rotamers) : $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +26.4$ (*c* 1.04, CHCl_3) [lit.⁹ $[\alpha]_{\text{D}} +6.5$ (*c* 1.50, CHCl_3)]; ^1H NMR (400 MHz) δ : 0.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1.5H), 0.82 (d, *J* = 7.3 Hz, 1.5H), 2.81–2.92 (1H, m), 3.64 (s, 1.5H), 3.65 (s, 1.5H), 3.88 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.44 (d, *J* = 7.3 Hz,

0.5H), 5.53 (d, $J = 7.1$ Hz, 0.5H), 5.54 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.017 (br s, 0.5H), 6.024 (br s, 0.5H), 6.028 (br s, 0.5H), 6.043 (br s, 0.5H), 6.24 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 0.5H), 6.64 (d, $J = 1.2$ Hz, 0.5H), 6.69 (s, 1H), 6.70 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 0.5H), 6.73 (d, $J = 1.5$ Hz, 0.5H), 6.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 17.03 (0.5C), 17.21 (0.5C), 38.14 (0.5C), 38.32 (0.5C), 56.11, 60.85, 61.10 (0.5C), 61.16 (0.5C), 79.29 (0.5C), 79.35 (0.5C), 101.16 (0.5C), 101.20 (0.5C), 104.78 (0.5C), 104.83 (0.5C), 108.18 (0.5C), 108.51 (0.5C), 109.91 (0.5C), 110.54 (0.5C), 121.94, 122.72 (0.5C), 123.31 (0.5C), 127.12, 128.97, 130.03 (0.5C), 130.06 (0.5C), 141.06 (0.5C), 141.14 (0.5C), 141.83 (0.5C), 146.94 (0.5C), 147.04, 147.64 (0.5C), 147.72 (0.5C), 151.47, 152.90, 170.11 (0.5C), 170.15 (0.5C); IR (KBr) cm^{-1} : 1767; MS (FAB) m/z : 399 $[M+H]^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_7$: 399.1444, found: 399.1422 $[M+H]^+$.

[Daicel Chiralpak AD-H, hexane:*i*PrOH = 80:20 (1 mL/min), 254 nm, t_R (major) = 6.23 min, t_R (minor) = 4.84 min]

(-)-Eupomatilone 1

Colorless oil (88% *ee*) : $[\alpha]_D^{25} -0.77$ (*c* 0.80, CHCl_3) [lit.⁹ $[\alpha]_D -10.0$ (*c* 0.5, CHCl_3)]; ^1H NMR (400 MHz) δ : 0.88 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.86–2.98 (1H, m), 3.84 (s, 3H), 3.845 (s, 3H), 3.847 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.44 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.53 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 6.25 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.56 (br s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz) δ : 16.42, 38.27, 56.09, 56.18, 59.98, 60.86, 79.26, 100.77, 101.37, 106.60, 107.61, 121.84, 127.37, 128.88, 130.97, 136.58, 137.26, 140.64, 140.89, 148.79, 152.99, 153.26, 170.07; IR (KBr) cm^{-1} : 1766, 1618, 1583; MS (FAB) m/z : 429 $[M+H]^+$; HRMS (FAB) m/z : calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_8$: 429.1549, found: 429.1556 $[M+H]^+$.

[Daicel Chiralpak AD-H, hexane:*i*PrOH = 60:40 (1 mL/min), 254 nm, t_R (major) = 4.39 min, t_R (minor) = 3.34 min]

引用文献

- 1) For reviews of lignans, see:
 - (a) Umezawa, T. *Phytochem. Rev.*, **2003**, 2, 371–390. (b) Lee, K. H.; Xiao, Z. *Phytochem. Rev.*, **2003**, 2, 341–362. (c) Davin, L. B.; Lewis, N. G. *Phytochem. Rev.*, **2003**, 2, 257–288. (d) Ward, R. S. *Nat. Prod. Rep.*, **1999**, 16, 75–96. (e) Ward, R. S. *Nat. Prod. Rep.*, **1997**, 14, 43–74.
- 2) For reviews of [2,3]-Wittig rearrangement, see:
 - (a) Tomooka, K. *Chem. Organolithium Compd.*, **2004**, 2, 749–828. (b) Hiersemann, M.; Abraham, L.; Pollex, A. *Synlett*, **2003**, 1088–1095. (c) McGowan, G. *Aust. J. Chem.*, **2002**, 55, 799. (d) Nakai, T.; Mikami, K. *Org. React.*, **1994**, 46, 105–209. (e) Marshall, J. A. In *Comprehensive Organic Synthesis* (Eds. Trost, B. M.; Fleming, I.) Pergamon: New York, **1991**, 3, 975–1014.
- 3) For enantioselective [2,3]-Wittig rearrangement by using external chiral ligands, see:
 - (a) Kang, J.; Cho, W. O.; Cho, H. G.; Oh, H. *J. Bull. Korean Chem. Soc.*, **1994**, 15, 732–739. (b) Tomooka, K.; Komine, N.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 5513–5516. (c) Tomooka, K.; Komine, N.; Nakai, T. *Chirality*, **2000**, 12, 505–509. (d) Kawasaki, T.; Kimachi, T. *Synlett*, **1998**, 1429–1431. (e) Kawasaki, T.; Kimachi, T. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 6847–6862. (f) Manabe, S. *Chem. Commun.*, **1997**, 737–738. (g) Manabe, S. *Chem. Pharm. Bull.*, **1998**, 46, 335–336. (h) Tsubuki, M.; Takahashi, K.; Honda, T. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 10183–10186. (i) Barrett, I. M.; Breeden, S. W. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, 15, 3015–3017.
- 4) (a) Kitamura, M.; Hirokawa, Y.; Maezaki, N. *Chem.—Eur. J.* **2009**, 15, 9911–9917. (b) Hirokawa, Y.; Kitamura, M.; Maezaki, N. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, 19, 1167–1170.
- 5) Kitamura, M.; Hirokawa, Y.; Yoshioka, Y.; Maezaki, N. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 4280–4285.
- 6) For examples of the configurationally stable carbanion, see: (a) Hammerschmidt, F.; Hanninger, A.; Simov, B. P.; Völlenkne, H.; Werner, A. *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 3511–3518. (b) Hammerschmidt, F.; Hanninger, A.; Völlenkne, H. *Chem.—Eur. J.*, **1997**, 3, 1728–1732. (c) Coldham, I.; Hufton, R.; Snowden, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 5322–5323. (d) Still, W. C.; Sreekumar, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 1201–1202. (e) Hoppe, D.; Carstens, A.; Krämer, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1990**, 29, 1424–1425.
For examples of configurationally labile carbanion, see: (f) Lee, W. K.; Park, Y. S.; Beak, P. *Acc. Chem. Res.*, **2009**, 42, 224–234. (g) Lange, H.; Bergander, K.; Fröhlich, R.; Kehr, S.; Nakamura, S.; Shibata, N.; Toru, T.; Hoppe, D. *Chem.—Asian. J.*, **2008**, 3, 88–101. (h) Lange, H.; Huenerbein, R.; Fröhlich, R.; Grimme, S.; Hoppe, D. *Chem.—Asian. J.*, **2008**, 3, 78–87.

- For review on configurational stability of chiral carbanions, see: (i) Dörwald, F. Z. *Side Reactions in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**; 197–203. (j) Clayden, J. *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*; Pergamon: Elsevier Science, Oxford, **2002**, 169–271. (k) Schlosser, M. *Organometallics in Synthesis A Manual, second edition*; Wiley, **2002**, 27–45. (l) Sasaki, M.; Ikemoto, H.; Takeda, K. *Kagaku*, **2010**, *65*, 66–67. (m) Sasaki, M.; Takeda, K. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2013**, *71*, 136–148.
- 7) (a) Gawley, R. E.; Zhang, Q.; Campagna, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 11817–11818. (b) Verner, E. J.; Cohen, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 375–377. (c) Hoffmann, R.; Brückner, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1992**, *31*, 647–649. (d) Tomooka, K.; Igarashi, T.; Watanabe, M.; Nakai, T. *Tetrahedron*, **1992**, *33*, 5795–5798.
- 8) (a) Hirokawa, Y.; Kitamura, M.; Kato, C.; Kurata, Y.; Maezaki, N. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 581–583. (b) Hirokawa, Y.; Kitamura, M.; Mizubayashi, M.; Nakatsuka, R.; Kobori, Y.; Kato, C.; Kurata, Y.; Maezaki, N. *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 721–727.
- 9) Carroll, A. R.; Taylor, W. C. *Aust. J. Chem.*, **1991**, *44*, 1705–1714.
- 10) (a) Patel, B. B.; Waddell, T. G.; Pagni, R. M. *Fitoterapia*, **2001**, *72*, 511–515. (b) Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J.; *Angew. Chem.*, **1985**, *97*, 96–112; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1985**, *24*, 94–110. (c) Kupchan, S. M.; Bondesson, G.; A. P. Davies, *J. Med. Chem.*, **1971**, *14*, 1147–1152. (d) Kupchan, S. M.; Fessler, D. C.; Eakin, M. A.; Giacobbe, T. J. *Science*, **1970**, *168*, 376–378.
- 11) (a) Mitra, S.; Gurrula, S. R.; Coleman, R. S. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 8724–8736. (b) Kabalka, G. W.; Venkataiah, B. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 7325–7328.
- 12) For the other type of enantioselective [2,3]-Wittig rearrangement, see:
 (a) Nakai, T.; Tomooka, K. *Pure Appl. Chem.*, **1997**, *69*, 595–600. (b) Marshall, J. A.; Lebreton J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 2925–2931. (c) Marshall, J. A.; Wang, X.-J. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 2747–2750. (d) Gibson, S. E.; Ham, P.; Jefferson, G. R. *Chem. Commun.*, **1998**, 123–124. (e) Fujimoto, K.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 5019–5022. (f) Fujimoto, K.; Matsuhashi, C.; Nakai, T. *Heterocycles*, **1996**, *42*, 423–435.
- 13) (a) Sá, M. M.; Ramos, M. D.; Fernandes, L. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 11652–11656. (b) Fernandes, L.; Bortoluzzi, A. J.; Sá, M. M. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 9983–9989.
- 14) Gilbert, J. C.; Yin, J. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 5482–5490.
- 15) Clayden, J. *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*; Pergamon: Elsevier Science, Oxford, **2002**, 2–5.
- 16) Csuk, R.; Schreder, C.; Hutter, S.; Mohr, K. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 1411–1429.
- 17) Mikami, K.; Kimura, Y.; Kishi, N.; Nakai, T. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 279–281.
- 18) Ohtani, I.; Kusumi, K.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 4092–4096.

- 19) Ohtani, I.; Hotta, K.; Ichikawa, Y.; Isobe, M. *Chem. Lett.*, **1995**, 513–514.
- 20) Johnson, J. B.; Bercot, E. A.; Williams, C. M.; Rovis, T. *Angew. Chem.*, **2007**, *119*, 4598–4602; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 4514–4518.
- 21) O'Hagan, D.; Goss, R. J. M.; Meddour, A.; Courtieu, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 379–387.
- 22) Sato, I.; Omiya, D.; Saito, T.; Soai, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 11739–11740.
- 23) Ohta, T.; Tsutsumi, T.; Takaya, H. *J. Organomet. Chem.*, **1994**, *484*, 191–193.
- 24) Yamada, I.; Noyori, R. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 3425–3427.
- 25) Faller, J. W.; Lvoie, A. R. *Organometallics*, **2002**, *21*, 3493–3495.
- 26) Takeuchi, Y.; Fujisawa, H.; Noyori, R. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4607–4610.
- 27) (a) Takeuchi, Y.; Konishi, M.; Hori, H.; Takahashi, T.; Kometani, T.; Kirk, K. L. *Chem. Commun.*, **1998**, 365–366. (b) Fujiwara, T.; Sasaki, M.; Omata, K.; Kabuto, C.; Kabuto, K.; Takeuchi, Y. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 555–563.
- 28) Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17–117.
- 29) Hoppe, D.; Paetow, M.; Hintze, F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1993**, *32*, 394–396.
- 30) (a) Johnson, J. B.; Bercot, E. A.; Williams, C. M.; Rovis, T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 4514–4518. (b) Rainka, M. P.; Milne, J. E.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 6177–6180. (c) Yu, S. H.; Ferguson, M. J.; McDonald, R.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 12808–12809. (d) Gurjar, M. K.; Karumudi, B.; Ramana, C. V. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 9658–9661. (e) Coleman, R. S.; Gurralla, S. R. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4025–4028. (f) Gurjar, M. K.; Cherian, J.; Ramana, C. V. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 317–319. (g) Hutchison, J. M.; Hong, S.-P.; McIntosh, M. C. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 4185–4191. (h) Hong, S.-P.; McIntosh, M. C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 19–21.
- 31) Wolfe, J. P.; Singer, R. A.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 9550–9561.
- 32) Mont, N.; Mehta, V. P.; Appukkuttan, P.; Beryozkina, T.; Toppet, S.; Van Hecke, K.; Van Meervelt, L.; Voet, A.; DeMaeyer, M.; Van der Eycken, E. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 7509–7516.
- 33) Takaoka, S.; Takaoka, N.; Minoshima, Y.; Huang, J.-M.; Kubo, M.; Harada, K.; Hioki, H.; Fukuyama, Y. *Tetrahedron*, **2009**, *73*, 7509–7516.
- 34) (a) Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 17–117. (b) Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 2781–2791.
- 35) Mico, A. D.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 6974–6977.
- 36) Gao, Y.; Urabe, H.; Sato, F. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 5521–5523.